Aus dem Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med H.-J. Merker

DIE WIRKUNG VON 6-AMINONICOTINAMID (6-AN) AUF DAS PERIPHERE NERVENSYSTEM DER RATTE WÄHREND DER PERI- UND POSTNATALEN ENTWICKLUNG.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Spinalganglion, an der Radix dorsalis und am Nervus ischiadicus

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

H.-R. BRZOSKA

aus Berlin

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544728_0057

Aus dem Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med H.-J. Merker

DIE WIRKUNG VON 6-AMINONICOTINAMID (6-AN) AUF DAS PERIPHERE NERVENSYSTEM DER RATTE WÄHREND DER PERI- UND POSTNATALEN ENTWICKLUNG.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Spinalganglion, an der Radix dorsalis und am Nervus ischiadicus

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

H.-R. BRZOSKA

aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. H.-J. Merker
Korreferent: Professor Dr. med. H. Schneider

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am: 21. 9. 1978

Herrn Dr. med. Hamid A d h a m i gilt mein besonderer Dank.

Ein tragischer Unfall beendete am 2. Februar 1977 unerwartet sein Leben.

Sein Rat, seine Geduld und stete Unterstützung bei der Durchführung der experimentellen Arbeiten haben mir die Bewältigung der gestellten Aufgabe ermöglicht. Darüberhinaus entscheidend war seine Begeisterungsfähigkeit für die Forschung und sein persönliches Engagement.

Inhaltsverzeichnis

1.0 Einleitung

2.0 Material und Methode

3.0 Befunde

4.0 Diskussion

5.0 Zusammenfassung

6.0 Literaturverzeichnis

Legenden

Lebenslauf

1.0 Einleitung

FONTANA, der 1787 den Aufbau der peripheren Nerven aus einer Anzahl gleichförmiger Zylinder beschrieb und auch als erster über Myelinfiguren berichtete, gilt als Entdecker der Nervenfaser. Nach SCHARF (1958) und REISER (1959) kann dieser Zeitpunkt als Beginn der Nervenhistologie betrachtet werden, die damit eine fast 200-jährige Entwicklung aufweist.

Dennoch trat die Forschung erst in ein entscheidendes Stadium, als EHRENBERG mehr als 50 Jahre später (1833) die sensible Nervenzelle entdeckte und kurz darauf durch REMARK (1838), HELMHOLZ (1842) und KÖLLIKER (1844) der Nachweis eines Zusammenhanges zwischen Nervenzelle und Nervenfaser erbracht werden konnte.

SCHWANN beschrieb die Hüllzellen der peripheren Nervenfaser (1839), während die Untersuchungen von VALENTIN (1834 und 1839) ergaben, daß auch die sensiblen Nerven- oder Ganglienzellen Hüllzellen (Kapselzellen) besitzen (SCHARF, 1958; REISER, 1959; HUGHES, 1968).

Mit der Erweiterung der morphologischen Kenntnisse wuchs das Bedürfnis nach einer gültigen Erklärung über Aufbau, Ursprung und Entwicklung der Nervenfaser und damit verbundenen funktionellen Zusammenhängen.

Die erste Theorie über den Aufbau der Nervenfaser lieferte SCHWANN (1839), der glaubte, daß sich die Nervenfasern aus Zellketten formieren. Als Stabilisator oder Träger dieser Ketten sah er die nach ihm benannten Hüllzellen an. Unabhängig von anderen Hypothesen setzte sich jedoch eine alternative Theorie durch, die auf Beobachtungen von BIDDER und KUPFFER (1857) basierte und dann als Theorie "vom Auswachsen der Nervenfaser aus einer einzigen Zelle" durch den Embryologen HIS (1887) weiterentwickelt und formuliert wurde (HUGHES, 1968).

Durch verbesserte Färbemethoden und durch das Studium an embryonalem Gewebe wurde es möglich, die morphologischen Kenntnisse über das periphere Nervengewebe entscheidend zu erweitern. Hierbei ist besonders CAJAL (1890) zu nennen, der später die Neuronentheorie formulierte. Auch für diese Theorie bildeten die Untersuchungen von HIS die Grundlage. Sie betonte im Gegensatz zu der von HELD und anderen vertretenden Hypothese eines kontinuierlichen Zusammenhanges der leitenden Elemente die Diskontinuität der nervösen Substanz und betrachtete die Nervenzelle und ihre Fortsätze als eine von anderen Zellen getrennte Einheit, für die WALDEYER (1891) den Begriff des Neuron einführte (LEHMANN, 1959; REISER, 1959).

Über den Ursprung der Elemente des peripheren Nervensystems gingen die Meinungen lange Zeit auseinander. REMARK glaubte noch an den mesodermalen Ursprung der Spinalganglien. Während HENSEN (1864) zuerst die ektodermale Abstammung vermutete, führte HIS den Nachweis,

daß die Spinalganglien aus der Ganglienleiste (Neuralleiste) entstehen, die von ihm als selbständige, vom Ektoderm abzuleitende, Organanlage entdeckt worden war (1868). Die Annahme einer mesodermalen Abstammung der peripheren Hüllzellen (Gliazellen) war dagegen Ansicht fast aller älteren Autoren. NANSEN et al. setzten sich später für die ektodermale Genese der Hüllzellen ein. Seit KOHN (1907) wurde davon ausgegangen, daß SCHWANN'SCHE Zellen und Satellitenzellen von der Ganglienleiste und damit vom äußeren Keimblatt abstammen (SCHARF, 1958).

Klarheit in diesen Fragen schafften jedoch erst die überzeugenden experimentellen Arbeiten von HARRISON (1904 - 1924). Durch seine Extirpationsversuche konnte er die Abstammung der Spinalganglien und der SCHWANN'SCHEN Zellen aus der Ganglienleiste (Neuralleiste) und ihre Unabhängigkeit vom Zentralnervensystem (ZNS) nachweisen. Ebenso gelang es ihm, in Zellkulturen das Auswachsen der Nervenfasern aus einzelnen Nervenzellen direkt zu beobachten (HUGHES, 1968).

Damit stand fest, daß sich das periphere Nervensystem aus zwei verschiedenen Organanlagen entwickelt, die sich beide vom Ektoderm ableiten: der motorische Anteil durch Auswachsen von Nervenfasern aus Neuroblasten, die dem Neuralrohr und damit der Anlage des ZNS entstammen, die Hüllzellen und der sensible Anteil dagegen aus der Neuralleiste.

Voraussetzung für die heutigen Kenntnisse der funktionellen Vorgänge der Erregungsbildung und Leitung am peripheren Nerven und die direkte Korrelation zum morphologischen Substrat waren die Fortschritte der Neurophysiologie und die Einführung der Elektronenmikroskopie. Mit Hilfe dieser Methoden wurde es möglich, in den submikroskopischen Bereich vorzudringen. Dies führte im wesentlichen zu einer Bestätigung der Neuronentheorie. Es zeigte sich, daß das Neuron gewissermaßen ein Miniaturnervensystem darstellt (KATZ, 1971). Über Kontaktstellen, den Synapsen, bekommt die Nervenzelle Impulse übermittelt, die integriert und über das Axon weitergeleitet werden. Dabei wurde auch die Bedeutung der Markscheide für die Erregungsleitung deutlich.

LEHMANN (1959) weist darauf hin, daß der Vorgang der Markscheidenbildung, die Myelogenese, lange eines der undurchsichtigsten Kapitel der Ontogenese des Nervensystems gewesen ist. Erst durch die Elektronenmikroskopie konnte der genaue Ablauf der Myelinisierung am peripheren Nerven und die Rolle der SCHWANN'SCHEN Zellen an diesem Vorgang aufgedeckt werden (GEREN, 1954; ROBERTSON, 1955). Nach GEREN (1954) stellt sich der Myelinisierungsvorgang am Nervus ischiadicus von Hühnerembryonen folgendermaßen dar:

Ein Axon wird von einer SCHWANN'SCHEN Zelle umhüllt. Dabei bleibt das Axon von der SCHWANN'SCHEN Zelle durch eine doppelte Membran, das Axolemm, getrennt, welches aus Axonmembran und der umgebenden Cytoplasmamembran der SCHWANN'SCHEN Zelle besteht. Die SCHWANN'-

sche Zelle umschließt das Axon jedoch nicht vollständig, sondern läßt einen durch ihre Cytoplasmamembran beidseits begrenzten Spalt offen, der eine Verbindung des Axons nach außen darstellt und als Mesaxon bezeichnet wird. Indem sich nun das Mesaxon verlängert und spiralig um das Axon legt, entstehen Marklamellen, die sich dicht aneinanderlegen und so die Myelinscheide der peripheren Nervenfaser bilden. Damit war die Markscheidenbildung den SCHWANN'schen Zellen als wichtigste Funktion zuerkannt.

Durch zahlreiche, vorwiegend elektronenmikroskopische Arbeiten konnte das Verhalten der SCHWANN'schen Zelle vor und während der Myelinisierung, ihre Migrationsfähigkeit, Proliferation und Formveränderung (PETERS and MUIR, 1959; LUBINSKA, 1961; ASBURY, 1967; MARTIN and WEBSTER, 1973; TERRY et al., 1974) sowie die Wechselwirkung zwischen Axon und SCHWANN'scher Zelle bei der Markscheidenbildung (PETERS and MUIR, 1959; FRIEDE and SAMORAJSKI, 1968; WEBSTER, 1969) untersucht werden und die Kenntnisse über die Rolle der SCHWANN'schen Zelle bei Degenerations- und Regenerationsprozessen (WEBSTER et al., 1961; GILMORE, 1971; BERTHOLD, 1973; BISCHOFF, 1973; BLAKEMORE, 1975; AGUAYO et al., 1976) erweitert werden. Mit Hilfe verschiedener Meßmethoden wurden darüberhinaus Relationen zwischen SCHWANNzellcytoplasma, Markscheide und Axon erstellt (FRIEDE and SAMORAJSKI, 1967; SCHRÖDER, 1972; ADHAMI et al., 1974, 1976).

Trotz der gewonnenen Ergebnisse über das Verhalten der SCHWANN'SCHEN Zelle und ihre Bedeutung für die Markscheidenbildung wird von vielen Autoren darauf hingewiesen, daß die Vorstellungen über die Funktion der peripheren Hüllzellen (Gliazellen) noch zu großen Teilen spekulativen und hypothetischen Charakter tragen. Dies trifft besonders auch auf die Satellitenzellen zu.

Während auf die Bedeutung der engen Zuordnung von Funktion und morphologischem Substrat bereits hingewiesen wurde, wird in zunehmender Weise auch die Korrelation von Morphologie und Stoffwechselaktivität betont.

Nach HICKS (1955) stellen chemische Substanzen, welche als Stoffwechselinhibitoren wirken, ein wertvolles experimentelles Mittel dar, um pathologische Veränderungen in Beziehung zu den verursachenden Stoffwechselprozessen zu setzen. Solche Inhibitoren sind auch geeignet, Aufschluß über die Reaktion embryonalen Gewebes während verschiedener Entwicklungsstadien zu geben und können die Möglichkeiten der morphologischen Aussagen über Differenzierungsprozesse und die Spezifität von Geweben erheblich erweitern. Damit zeigt sich die große Bedeutung ihrer experimentellen Anwendung für die teratologische Forschung.

Für das Gebiet der Chemotherapie rückten, mit dem Versuch Gewebe spezifisch zu schädigen, die Antimetaboliten in den Vordergrund.

Bei der Suche nach solchen pharmakologischen Substanzen erwies sich 6-Aminonicotinamid (6-AN) als wirksamster Antimetabolit des Nicotinamids (JONSON and Mc COLL, 1955). An Kaninchen und Ratten wurde eine starke neurotoxische Wirkung des 6-AN, mit Verlust der motorischen Kontrolle und Paresen der hinteren Extremitäten beobachtet (JONSON and McCOLL, 1955; STERNBERG and PHILIPS, 1958). Durch zahlreiche pharmakologische Untersuchungen konnte der Wirkungsmechanismus des 6-AN weitgehend aufgeklärt werden (DIETRICH et al., 1958; BRUNNEMANN et al., 1964; COPER et al., 1966; HERKEN and LANGE, 1969; HERKEN, 1970, LANGE et al., 1970). Durch die Austauschreaktion einer nicht spezifischen Glycohydrolase im endoplasmatischen Retikulum der Nervenzellen kommt es in den natürlichen Coenzymen NAD, NADP anstelle des Nicotinamids zu einem Einbau von 6-AN.

Die entscheidende Synthese von 6-ANADP führt zu einer Hemmung der 6-Phosphoglukonatdehydrogenase im Pentose-Phosphat-Weg und als Folge der hierdurch entstehenden 6-Phosphoglukonat-Ansammlung zu einer Gleichgewichtsverschiebung zwischen Glukose- und Fruktose-6-Phosphat im MEYER EMBDENHOF-Weg (HERKEN et al., 1973). Diese Störungen in dem für das Zentralnervensystem (ZNS) so bedeutungsvollen Glukosestoffwechsels führen sekundär zu einer Beeinträchtigung im Nucleinsäureaufbau (HERKEN et al., 1969).

BARRACH (1970 und 1972) konnte eine entsprechende Wirkungsweise des 6-AN am Stoffwechsel bei Rattenembryonen

nachweisen.

Aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes von spastischen Paresen und vegetativen Symptomen bei Säugetieren nach 6-AN-Gabe (STERNBERG and PHILIPS, 1958; COPER and HERKEN, 1963; LISON, 1970) richteten sich die morphologischen Untersuchungen der 6-AN-Wirkung wesentlich auf das Zentralnervensystem (ZNS). Die hier gefundenen Veränderungen sind durch lokale Nekrosen in der grauen Substanz des Rückenmarkes mit vorwiegender Schädigung der Vorderhornzellen, sowie Nekrosen in zahlreichen Kernen des Hirnstammes gekennzeichnet (STERNBERG and PHILIPS, 1958; WOLF and COWEN, 1959; WOLF et al., 1962; SCHNEIDER and COPER, 1968).

Bei Säugetierembryonen zeigte sich nach 6-AN-Intoxikation zu verschiedenen Zeiten während der Schwangerschaft neben Skelettmißbildung auch eine Schädigung des ZNS (PINSKY and FRASER, 1959; CHAMBERLAIN and NELSON, 1963; CHAMBERLAIN, 1966 und 1970; MERKER, 1970; MERKER et al., 1970).

Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen an Rattenembryonen (Tag 12 - 15) konnte MERKER (1970) an den Zellen des ektodermalen Gewebes Veränderungen nachweisen, die durch eine progrediente Schwellung der perinukleären Zysternen mit Verdrängung des Cytoplasmas und eine Vakuolisierung des rauhen endoplasmatischen Retikulums (ER) bei sonst intakten Zellorganellen charakterisiert sind. Neuere Untersuchungen mit 6-AN während der embryonalen Entwicklung weisen auch auf eine Schädigung von mesenchymalem Gewebe hin (CAPLAN, 1972 a, 1972 b;

SEEGMILLER et al., 1972; ROETZ, 1975).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, daß die an Hirnstamm und Rückenmark von adulten Tieren beobachteten Veränderungen nach 6-AN-Gabe durch eine primäre Schädigung der Astro- und Oligodendrocyten bedingt sind (SCHNEIDER and CERVOS-NAVARRO, 1974). Auch hier wurden die Veränderungen vor allem am rauhen ER und perinukleären Spalt sichtbar. Solche spezifischen Gliawirkungen wurden auch am Nervus opticus der adulten Ratte gefunden (MEYER-KÖNIG, 1973). Bei diesen Untersuchungen am ZNS zeigten sich auch Axonschwellungen, Zerstörung von Myelinscheiden (SCHNEIDER and CERVOS-NAVARRO, 1974) und reversible Markscheidenschwellungen (MEYER-KÖNIG, 1973).

Die durch morphologische Untersuchungen an Säugetierembryonen und am Zentralnervensystem (ZNS) von adulten Tieren bisher gewonnenen Ergebnisse legen eine Untersuchung des peripheren Nervensystems (PNS) nach 6-AN-Gabe nahe. Aufgrund der am Zentralnervensystem (ZNS) gefundenen primären Gliaschädigung stellt sich die Frage, ob und inwieweit auch die Glia des peripheren Nervensystems (PNS), Satelliten- und SCHWANN'SCHE Zellen, durch 6-AN geschädigt werden. Die genaue Kenntnis der pharmakologischen Wirkungsweise des 6-AN und die nachgewiesenen charakteristischen morphologischen Veränderungen der Glia des ZNS können einen direkten Vergleich zwischen den verschiedenen Gliaformen des ZNS und PNS aufgrund ihrer Reaktionsweise ermöglichen.

Zur Beurteilung der 6-AN-Wirkung auf die Satellitenzellen wird das Spinalganglion untersucht, das aufgrund seiner übersichtlichen Struktur und Anordnung der Glia, welche die Ganglienzellen als Hülle vollständig umgeben (PANNESE, 1960, 1969 und 1974; ANDRES, 1964), auch geeignet erscheint, Aussagen über eventuelle Folgen einer Gliaschädigung auf die Nervenzellen zu machen.

Die unmittelbare Nachbarschaft und gute Abgrenzung von Ganglion und Nervenfortsätzen läßt eine gleichzeitige Untersuchung der Radix dorsalis zur Beurteilung der vorwiegend sensiblen Nervenfasern und ihrer Hüllzellen und Markscheiden sinnvoll erscheinen. Darüberhinaus ergibt sich hierdurch die Möglichkeit, der Frage des Überganges von Satellitenzellen in SCHWANN'SCHE Zellen und einer möglichen Abgrenzung beider Gliaformen nachzugehen.

Zur Beurteilung der 6-AN-Wirkung auf die SCHWANN'SCHEN Zellen motorischer Nervenfasern wird der Nervus ischiadicus untersucht. Aufgrund der Bedeutung der SCHWANN'schen Zellen für die Bildung der Myelinscheiden (GEREN, 1954) ist hier die Frage einer möglichen Beeinträchtigung der Myelinbildung durch 6-AN von ganz besonderem Interesse. Für diesen Vorgang ist die frühe postnatale Entwicklungsphase von entscheidender Bedeutung (FRIEDE and SAMORAJSKI, 1968). Zu diesem Zeitpunkt kann auch die 6-AN-Wirkung auf die verschiedenen Fasertypen des sich entwickelnden peripheren Nervensystems (PNS) untersucht werden.

Da bei Embryonen nach 6-AN-Intoxikation ektodermales Gewebe allgemein geschädigt wird (MERKER et al., 1970), bei adulten dagegen rpimär nur die Glia, kann die Untersuchung der peri- und postnatalen Periode zu einer zeitlichen Einengung der Empfindlichkeit in Zusammenhang mit der Differenzierung führen.

Die Vorstellung, daß 6-AN möglicherweise auch an den Satellitenzellen und SCHWANN'SCHEN Zellen des peripheren Nervensystems (PNS) ähnlich wie an der Glia des Zentralnervensystems (ZNS) einen morphologisch faßbaren Effekt zeigt, konnte durch vorbereitende Untersuchungen wahrscheinlich gemacht werden (BRZOSKA et al., 1974; BRZOSKA and ADHAMI, 1976). Diese Befunde bestätigten außerdem die Eignung des postnatalen Materials für die Darstellung solcher Effekte. Es konnten Hinweise gefunden werden, daß die Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums (ER) und die perinukleären Cysternen der Satellitenzellen ebenfalls nach 6-AN-Applikation verändert sind. In der Folge zeigten auch Myelinisierungsvorgänge Effekte. Als interessanter Befund ergab sich weiterhin ein Reaktionsunterschied zwischen perisomatisch und periaxonal gelegenen Satellitenzellen sowie SCHWANN'SCHEN Zellen. Dieses unterschiedliche Verhalten konnte Hinweise auf die Notwendigkeit einer Differenzierung zwischen Glia-Zellen verschiedener Lokalisation geben.

In der folgenden Arbeit sollen deshalb an größerem Material und neuen Versuchsreihen diese Befunde ab-

gesichert und vertieft werden. Daraus können dann Rückschlüsse auf die Wirkung des 6-AN an den Hüllzellen (Gliazellen) des peripheren Nervensystems gezogen und präzisiert werden.

Hier interessiert vor allem auch die Wirkung des 6-AN nach intra-uteriner, also pränataler Applikation. Auf diese Weise kann ein teratologisches Modell einer gezielten Schädigung der Hüllzellen entwickelt werden.

2.0 Material und Methode

1. Versuchsanordnung

Untersucht wurden die Spinalganglien mit Radix dorsalis und die Nervi ischiadici von 48 neugeborenen Wistarratten beiderlei Geschlechts, Stamm 69. Unterteilt in vier Gruppen wurden je 12 der 5 Tage alten Tiere mit einem Gewicht von 6 - 8,5 g eine Einzeldosis von 2,3 oder 5 mg/kg 6-AN intraperitoneal injeziert. Zusammen mit 12 gleichaltrigen Kontrolltieren und den Muttertieren wurden sie in schallgedämpftem Raum unter gleicher Tag-Nach-Rhythmusbedingung gehalten. Zwei Tieren jeder Gruppe wurden nach 12, 24, 36 und 48 Stunden, sowie nach 3 und 4 Tagen unter tiefer Nambutalnarkose ein 1 - 1,5 cm langes Stück der Wirbelsäule samt Rückenmark sowie die beiden Nervi ischiadici herausgenommen.

Spinalganglion, Radix dorsalis:

Unter sofortiger Eröffnung des Wirbelkanals wurden die Präparate der Wirbelsäule in 2,5 % Glutaraldehyd, Temperatur 5°C, gepuffert mit Cacodylat, pH 7,2, für 5Stunden vorfixiert. Die arbeitstechnisch schwierige Isolierung der Spinalganglien und ihrer Nervenfortsätze (Radix dorsalis) wurde mit Mikroinstrumenten unter einem Lupenmikroskop durchgeführt. Nach Entfernung der bedeckenden Knochenstücke und angrenzender Muskulatur wurde das Rükkenmark freigelegt, die Spinalganglien mit Nervenfort-

sätzen aus Cervical-, Thorakal- und Lumbalbereich isoliert und für weitere 5 Stunden in 2,5 % Glutaraldeyhd belassen.

Nervus ischiadicus:

Nach Freipärparation des Musculus glutaeus maximus und Freilegung der Nerven wurde unter Immersionsfixierung mit 2,5 % Glutaraldehyd ein 0,5 - 1 cm langes Stück des Nervus ischiadicus unterhalb des Foramen infrapiriforme herausgenommen und in 2,5 % Glutaraldehyd, Temperatur 4°C, gepuffert mit Cacodylat, pH 7,2, für 5 Stunden vorfixiert.

Die Spinalganglien mit Radix dorsalis und die Ischiadicuspräparate wurden mit 1 % OsO_4 für 2 Stunden nachfixiert und nach Durchlaufen einer Acetonreihe in Micropal eingebettet. Bei transversaler Schnittrichtung aller Präparate wurden Semi- und Ultradünnschnitte mit LKB- und Reichert-Mikrotomen angefertigt. Die Semidünnschnitte von 0,5 - 1 µ wurden mit Giemsa gefärbt, die Ultradünnschnitte mit Uranylacetat/Bleicitrat kontrastiert. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen erfolgten mit einem ZEISS EM 9.

2. Versuchsanordnung

Untersucht wurden die Nervi ischiadici von 25 Wistarratten, Stamm 69, während der 1. - 4. postnatalen Woche. 12 Tieren wurde am 5. postnatalen Tag eine Einzeldosis vom 8 mg/kg

6-AN intraperitoneal injiziert. Fünf dieser Tiere starben innerhalb von 6 Tagen. Drei Tiere wurden 3 Tage, einem 6 Tage, einem 13 Tage und zwei Tieren 18 Tage nach 6-AN-Injektion zusammen mit je einem Kontrolltier die Nervi ischiadici herausgenommen.

Vier Tieren wurde am 5. postnatalen Tag eine Einzeldosis von 5 mg/kg 6-AN intraperitoneal injiziert. Zusammen mit zwei Kontrollen wurde diesen Tieren 13 Tage nach Injektion die Nervi ischiadici herausgenommen.

Vier weiteren Tieren wurde am 1. postnatalen Tag eine Einzeldosis von 5 mg/kg 6-AN injiziert. Zusammen mit zwei Kontrollen wurden die Nervi ischiadici am 2. postnatalen Tag herausgenommen.

Einem Muttertier wurde am 18. Tag der Schwangerschaft eine Einzeldosis von 8 mg/kg intraperitoneal injiziert. Es wurden sechs Embryonen geboren, die alle ein retardiertes Wachstum und geringe motorische Aktivitäten zeigten. Vier Embryonen waren innerhalb von 24 Stunden tot. Den zwei verbliebenen Tieren wurden am 2. postnatalen Tag Spinalganglien und Nervi ischiadici herausgenommen.

Narkose, technisches Vorgehen, Fixierung und Einbettung der Nervenpräparate, sowie Semi- und Ultradünnschnitte erfolgten unter den in der 1. Versuchsanordnung angegebenen Bedingungen. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen erfolgten mit einem ZEISS EM 10.

3.0 Befunde (Gliederung)

I. Teil

Elektronenmikroskopische Befunde 12 Stunden bis 4 Tage nach Gabe von 2,3 oder 5 mg/kg 6-AN am 5. Tag post partum.

1. Spinalganglion (Abb. 1 - 3)

   a) Satellitenzellen

   b) Ganglienzellen

2. Radix dorsalis (Abb. 4 - 5 b)

   a) periaxonale Glia

   b) Nervenfasern

3. Nervus ischiadicus (Abb. 6 - 9)

   a) SCHWANN'sche Zellen

   b) Nervenfasern

II. Teil

1. Nervus ischiadicus nach postnataler 6-AN-Injektion

   a) Gabe von 8 mg/kg 6-AN am 5. Tag post partum

3 Tage nach Injektion (Abb. 14 - 16)
6 Tage nach Injektion (Abb. 17 a)
13 Tage nach Injektion (Abb. 17 b- 19 a)
18 Tage nach Injektion (Abb. 20)

b) Gabe von 5 mg/kg 6-AN am 5. Tag post partum

13 Tage nach Injektion (Abb. 19 b)

c) Gabe von 5 mg/kg 6-AN am 1. Tag post partum

24 Stunden nach Injektion (Abb. 12 a - 12 b)

2. Pränatale 6-AN-Injektion

a) Nervus ischiadicus (Abb. 13 a - 13 b)

b) Spinalganglion (Abb. 10 - 11)

I. Teil

Elektronenmikroskopische Befunde 12 Stunden bis 4 Tage nach Gabe von 2,3 oder 5 mg/kg 6-AN am 5. Tag post partum.

1. Spinalganglion (Abb. 1 - 3 b)

a) Satellitenzellen

Das elektronenoptische Bild zeigt die Satellitenzellen als dünn ausgezogene, von Membranen begrenzte Cytoplasmaschichten, die die großen runden Ganglienzellen als schmale Hülle vollständig umgeben. Die Kerne der Satellitenzellen liegen in meist dreieck-förmigen Zwischenräumen, die durch die kugelähnliche Gestalt der eng aneinanderliegenden Ganglienzellen bedingt sind. Das Cytoplasma der Satellitenzellen enthält rauhes endoplasmatisches Retikulum (rauhes ER), Golgi-Komplex, Mitochondrien, Ribosomen und Granula und ist im Vergleich zum Cytoplasma der Ganglienzellen von etwas geringerer elektronenoptischer Dichte.

Bei intraperitonealer Gabe von 2 oder 3 mg/kg 6-AN zeigt sich nach 24 Stunden im Cytoplasma der Satellitenzellen eine leichte Schwellung des rauhen ER, die bis zum 3. und 4. Tag noch etwas zunimmt. Gleichzeitig kommt es auch zu einer leichten Auflockerung des Cytoplasmas der Satellitenzellen. Die Mitochondrien und andere Organellen sind intakt.

Nach Gabe von 5 mg/kg 6-AN ist die Schwellung des rauhen ER in den Satellitenzellen schon nach 12 Stunden sichtbar und nach 24 Stunden bereits deutlich ausgeprägt. Die erweiterten, mit Ribosomen besetzten Hohlräume des rauhen ER sind in der Nähe der Zellkerne zahlreich zu finden. Zu diesem Zeitpunkt zeigen sich auch an den Kernmembranen der Satellitenzellen lokale cysternenartige Erweiterungen des perinucleären Spaltes.

48 Stunden nach Gabe von 5 mg/kg 6-AN hat die Schwellung des rauhen ER und die Cysternenbildung am perinucleären Spalt weiter zugenommen. Es zeigt sich eine zunehmende Auflockerung und Schwellung des gesamten Cytoplasmas der Satellitenzellen. Am 3. und 4. Tag nach Applikation von 5 mg/kg 6-AN ist das Bild der Satelliten-Zellschädigung am stärksten ausgeprägt: In dem stark aufgelockerten Cytoplasma, das nur noch eine sehr geringe elektronenoptische Dichte aufweist, finden sich die extrem geschwollenen Hohlräume des rauhen ER als große Vakuolen, sowie unregelmäßig verteilt kleine Granula, abgelöste Ribosomen und intakte Mitochondrien. Teilweise sind die Membranen des rauhen endoplasmatischen Retikulums aufgerissen (Abb. 3 b). Die starke Vergrößerung und ballonartige Schwellung der perinucleären Cysternen hat zu einer Verdrängung und halbmondförmigen Kompression der Zellkerne geführt.

b) Ganglienzellen

Die Ganglienzellen mit ihrem organellreichen, kompakten Cytoplasma und hellen, runden Kernen weisen nach Gabe

von 2 und 3 mg/kg 6-AN während des untersuchten Zeitraumes keine Veränderungen auf.

Auch bei höherer Dosierung vom 5 mg/kg 6-AN ist bis 48 Stunden nach Intoxikation keine Schädigung festzustellen. Am 3. und 4. Tag ist dagegen bei dieser Dosierung an einigen Ganglienzellen eine Aufhellung der Randzone des Cytoplasmas mit ungleichmäßig dichter Verteilung der Organellen zu beobachten. Die Cytoplasmamembranen der Ganglienzellen sind durch die starke Schwellung in den Satellitenzellen z.T. deutlich eingebuchtet. Eine Invagination der Kernmembran der Ganglienzellen ist zu diesem Zeitpunkt häufiger zu finden.

2. Radix dorsalis (Abb. 4 - 5 b)

An der Radix dorsalis und an den innerhalb des Spinalganglions gelegenen Nervenfaserbündeln kommt es nach 6-AN-Gabe zu morphologischen Veränderungen, die sowohl die Hüllzellen (Gliazellen) als auch die Myelinscheiden und Axone betreffen. Auch hier sind die Befunde dosisabhängig und nach Gabe von 5 mg/kg 6-An am deutlichsten ausgeprägt.

a) Periaxonale Glia

Bei dieser Dosierung (5 mg/kg) wird an den periaxonalen Hüllzellen eine Auflockerung des Cytoplasmas und eine

Vakuolisierung des rauhen ER nach 12 Stunden sichtbar. Nach 24 Stunden ist bereits ein großes Ausmaß der Schädigung erreicht: die Hohlräume des rauhen ER sind stark erweitert, die Ribosomen beginnen sich abzulösen. Das stark geschwollene Cytoplasma weist nur noch eine sehr geringe elektronenoptische Dichte auf und enthält außer den Vakuolen des rauhen ER nur wenige Granula, Organellen und Ribosomen. Die Mitochondrien sind meist intakt, nur in einigen Fällen etwas geschwollen. Die großen oval bis runden Zellkerne der Gliazellen setzen sich scharf gegen das Cytoplasma ab und zeigen keine Erweiterung des perinucleären Spaltes.

2, 3 und 4 Tage nach 6-AN-Gabe zeigt die Schädigung der periaxonalen Glia nur noch eine geringe Progredienz. Auch zu diesen Zeiten finden sich an den Kernmembranen keine Veränderungen.

Bei niedriger Dosierung mit 2 oder 3 mg/kg 6-AN sind die beschriebenen Gliaveränderungen erst nach 24 Stunden sichtbar und weniger stark ausgeprägt.

Die periaxonalen Hüllzellen sind von der 6-AN-Schädigung jedoch nicht einheitlich stark betroffen. Vielmehr zeigt sich am rauhen ER und Cytoplasma nach gleicher Zeit und Dosierung bei den einzelnen Gliazellen ein unterschiedliches Ausmaß der Veränderungen. Besonders ausgeprägt ist die Cytoplasmaschwellung und Vakuolisierung des rauhen ER bei den Gliazellen derjenigen Nervenfasern,

die sich in unmittelbarer Nähe der Ganglienzellen, nicht weit vom Abgang der Axone befinden. Dagegen weisen die Hüllzellen der von den Nervenzellen weiter entfernt liegenden Axonanteile eine weit geringere Schwellung des Cytoplasmas und nur gelegentlich eine Vakuolisierung des rauhen ER auf, oder aber zeigen keine Veränderungen.

b) Nervenfasern

Die durch 6-AN hervorgerufenen morphologischen Veränderungen an den Axonen und Myelinscheiden der Radix dorsalis unterscheiden sich in Abhängigkeit vom Myelinisierungsgrad. Die Höhe der Dosierung von 6-AN (2, 3 oder 5 mg/kg) hat dagegen auf das Ausmaß der Veränderungen keinen wesentlichen Einfluß.

Bei allen drei Dosierungen mit 6-AN zeigt ein Teil der stärker myelinisierten Fasern (mit 10 - 15 Lamellen) nach 24 Stunden eine Schwellung zwischen innerer Markscheide und Axon. Hierbei wird das Axon von der innersten Marklamelle an einer oder mehreren Stellen verschieden weit abgedrängt. Axolemm und Axoplasma weisen dabei keine Schädigung auf.

Der durch diese Schwellung bedingte Raum stellt eine Erweiterung der bei Beginn des Myelinisierungsvorganges gebildeten inneren Cytoplasmazunge der Hüllzelle dar, die jedoch bei den myelinisierten Fasern dieser

Dicke normalerweise nicht mehr vorhanden ist. In diesem erweiterten Raum sind häufig Lamellenfragmente, Myelinfiguren und feine Granula zu finden oder er erscheint elektronenoptisch leer. Gelegentlich sind auch mehrere innere Intraperiodenlinien an einer Stelle abgehoben.

Diese Veränderungen nehmen 2, 3 und 4 Tage nach 6-AN-Gabe nur noch wenig zu und zeigen keine direkte Abhängigkeit vom Grad der Gliaschädigung.

Die Nervenfasern mit nur wenigen, aber schon geschlossenen Lamellenringen zeigen 24 Stunden nach 6-AN-Gabe häufiger lokales Aufreißen und Auffaserung der Lamellen. Teilweise ist das Axoplasma dieser Fasern aufgelockert und geschwollen. Ein Teil der unbemarkten Fasern zeigt eine Axonschwellung.

3. Nervus ischiadicus (Abb. 6 - 9)

a) SCHWANN'sche Zellen

Während des untersuchten Zeitraumes (5. - 9. postnataler Tag) zeigen die SCHWANN'schen Zellen des Nervus ischiadicus bei allen drei Dosierungen nach 6-AN-Gaben keine Veränderungen.

Es ist weder eine Vakuolisierung des rauhen endoplasmatischen Retikulums (ER) , noch eine Schwellung des Cyto-

plasmas der SCHWANN'schen Zellen, welches die bemarkten und unbemarkten Fasern umgibt, zu beobachten. Vielmehr erscheint das organellreiche Cytoplasma von gleichmäßiger Dichte. Es enthält neben zahlreichen Mitochondrien und rauhem ER Granula, Vesikel, Golgi-Komplex und vereinzelt Lysosomen. Die Oberflächenmembran der SCHWANN'schen Zellen erscheint als kontinuierliche, gleichmäßige Doppelkontur.

Die großen, meist nierenförmigen oder ovalen Zellkerne sind glattrandig und heben sich durch ihre dichtere Randzone vom Cytoplasma ab. Der perinucleäre Spalt ist von regelmäßiger Enge.

b) Nervenfasern

An den myelinisierten Nervenfasern des Nervus ischiadicus neugeborener Ratten kommt es dagegen zu Veränderungen, die in ihrem zeitlichen Auftreten, nicht jedoch in ihrem Ausmaß eine Dosisabhängigkeit zeigen. Nach Gabe von 5 mg/kg können diese Veränderungen bereits nach 12 Stunden, bei 2 oder 3 mg/kg erst nach 24 Stunden beobachtet werden. Sie sind jedoch bei allen drei Dosierungen nach 48 Stunden ungefähr gleich stark ausgeprägt und halten bis zum 4. Tag an.

Die Veränderungen beginnen, indem das Axon durch eine leichte Erweiterung der sich zurückgebildeten inneren Cytoplasmazunge an einer oder auch zwei Stellen von

der innersten Myelinlamelle abgedrängt wird. Hierbei kommt es teilweise zu einer Eindellung des Axons. Diese Erweiterung und Schwellung zwischen Axon und innerer Markscheide geht mit einer fortschreitenden Verdrängung und Kompression des Axons einher. Der so entstehende Raum zwischen innerster Intraperiodenlinie und Axolemm umgibt das Axon verschieden weit von einer Seite her oder auch ganz und gar ringförmig. Das sonst intakte, manchmal durch die zusammengedrängten Neurofilamente elektronenoptisch dichter erscheinende Axon behält meist seine runde bis ovale Form bei. Es bleibt mit dem inneren Mesaxon verbunden und nimmt eine unterschiedliche Position ein. Entweder hängt es frei in dem entstandenen Raum, ohne die innere Myelinscheide zu berühren, oder liegt ihr teilweise nach einer Seite hingedrängt dicht an.

Der stark erweiterte Raum zwischen Axon und Markscheide erscheint bis auf fein verteilte Granula, einzelne Vesikel, Lamellenfragmente oder größeren Myelinfiguren elektronenoptisch leer. Manchmal ist die innerste und auch einige der folgenden Myelinlamellen an einer Stelle etwas abgehoben.

Die Myelinscheiden des Nervus ischiadicus zeigen nach 6-AN-Gabe während des untersuchten 5. bis 9. postnatalen Tages eine geordnete Lamellenstruktur. In Aufbau und Dicke der Myelinscheiden lassen sich gegenüber den Kontrollen keine Unterschiede feststellen. Bei allen drei 6-AN-Dosierungen kommt es zu einer Zunahme der

Myelinlamellen.

Ein Teil der myelinisierenden Nervenfasern mit nur wenigen, aber schon eng aneinanderliegenden Myelinlamellen zeigt ein lokales Aufreißen und Splitterung der Lamellen. Das Axon bleibt dabei jedoch intakt, wird aber häufig verformt. Diese Veränderungen finden sich ebenfalls nach 24 Stunden.

Die reifen, nicht-myelinisierten Nervenfasern, die fetalen Fasern, sowie die Promyelinfasern, die noch keine Myelinscheide besitzen, weisen auch bei höherer Dosierung von 6-AN während des untersuchten Zeitraumes keine morphologisch faßbaren Veränderungen auf.

Die fetalen Fasern liegen als Bündel eng zusammen und sind von den Cytoplasmafortsätzen SCHWANN'scher Zellen umgeben. Sie enthalten deutliche Neurofibrillen und Mikrotubuli, umgeben von einer intakten Axonmembran. Die Bereits isolierten, größeren Promyelinfasern sind von SCHWANN'schem Zellcytoplasma umgeben und haben ein unterschiedlich lang ausgebildetes Mesaxon, dessen zwei Membranen gleichmäßig eng beieinanderliegen.

Reife, nicht-myelinisierte Fasern, die jeweils eine eigene SCHWANN'sche Zelle besitzen, sind relativ selten zu finden. Auch sie weisen nach 6-AN-Gabe keine Veränderungen auf und zeigen ein normales Axolemm und Axoplasma.

II. Teil

1. Nervus ischiadicus nach postnataler 6-AN-Injektion

a) Gabe von 8 mg/kg 6-AN am 5. Tag post partum

3Tage nach Injektion (Abb. 14 - 16)

Die Untersuchung des Nervus ischiadicus derjenigen Tiere, denen am 5. postnatalen Tag eine Einzeldosis von 8 mg/kg 6-AN intraperitoneal appliziert wurde, zeigt drei Tage nach Injektion bei einem Teil der Nervenfasern einen extrem erweiterten Raum zwischen Axon und innerer Markscheide, der ein Vielfaches der Größe (Fläche) des Axons beträgt und in diesem Ausmaß bei einer Dosierung bis 5 mg/kg 6-AN nicht beobachtet werden konnte. Bedingt ist dieser Raum durch eine starke Erweiterung der Markscheide, die dabei eng anliegende Marklamellen von unauffälliger Struktur und Dichte aufweist und eine sehr unregelmäßige Begrenzung zeigt.

Das Axon behält seine runde bis ovale Form meist bei und ist an den Rand der inneren Markscheide gedrängt. Es weist intakte Mitochondrien und eine regelrechte Struktur der Neurotubuli und Neurofibrillen auf, die teilweise etwas dichter erscheint. Das Axolemm ist meistens intakt, das innere Mesaxon nicht immer deutlich sichtbar.

Der stark erweiterte Raum zwischen Axon und Markscheide enthält häufig abgehobene oder abgerissene Teile einzelner innerer Marklamellen oder auch große knäuelartig geformte Myelinfiguren. Bis auf vereinzelte Vesikel weist er oft eine (wahrscheinlich durch zerfallene Organellreste bedingte) lockere, schwachwabige Struktur auf oder erscheint elektronenoptisch leer.

Neben dem Bild dieser extrem erweiterten Räume zwischen Axon und Markscheide können geringgradigere Erweiterungen unterschiedlicher Ausprägung, wie sie bei einer 6-AN-Dosis von 2, 3 oder 5 mg/kg beschrieben wurden, beobachtet werden.

Die SCHWANN'schen Zellen weisen auch bei der Dosierung von 8 mg/kg 6-AN unabhängig vom Ausmaß der Erweiterung an den Markscheiden eine kompakte Cytoplasmastruktur mit intakten Mitochondrien und engen Tubuli des rauhen ER auf. Die Cytoplasmamembran zeigt die normale Doppelkontur. Das äußere Mesaxon ist meist gut sichtbar. An Kern und Kernmembranen der SCHWANN'schen Zellen finden sich keine Veränderungen. Bei den Nervenfasern mit extremer Markscheidenerweiterung ist die Markscheide oft nur noch von einem schmalen Cytoplasmasaum umgeben.

Die weniger stark myelinisierten Fasern mit nur wenigen Lamellenringen zeigen ebenfalls eine starke Erweiterung der Markscheide, die jedoch lokal aufgerissen ist. An dieser Stelle sind die einzelnen Lamellen verschieden

weit aufgesplittert, aber sonst noch dicht aneinanderliegend. Durch das Aufreißen der dünnen Markscheide kommt ein eigentlicher, getrennter Raum nicht zur Darstellung. Vielmehr erscheint die nicht mehr geschlossene Markscheide und das Axon von SCHWANN'schem Zellcytoplasma umgeben, in dem sich auch kleinere Myelinfiguren und Ringe finden. Die Axone erscheinen dabei meist intakt. In einigen Fällen kommt es jedoch zu degenerativen Veränderungen an Axolemm und Axoplasma.

An den Promyelinfasern, den fetalen Fasern und reifen, nicht-myelinisierten Fasern lassen sich auch bei einer Dosis von 8 mg/kg 6-AN keine Veränderungen beobachten.

Die myelinisierten Fasern weisen in Aufbau und durchschnittlicher Dicke der Markscheiden gegenüber den gleichaltrigen Kontrollen keinen signifikanten Unterschied auf.

6 Tage nach Injektion (Abb. 17 a)

Es zeigt sich eine deutliche Rückbildung des Schwellungsprozesses zwischen Axon und Markscheide. Extreme Erweiterungen der Markscheiden wie sie bei gleicher Dosis 3 Tage nach Injektion beobachtet wurden, sind nicht mehr sichtbar. Die von der inneren Markscheide begrenzte Fläche wird jetzt meistenteils zu mehr als der Hälfte vom Axon eingenommen. In den noch verbleibenden Räumen

finden sich häufig Myelinfragmente, die sich knäuelartig zu größeren Myelinfiguren zusammengelegt haben und durch die Verkleinerung des Raumes zwischen Axolemm und innere Markscheide gedrängt werden. Teilweise ist noch die beschriebene schwachwabige Struktur erkennbar.

Die Markscheidendicke hat in den 3 weiteren Tagen zugenommen. Allerdings treten in dem Lamellenverlauf häufiger lokale Unregelmäßigkeiten auf, die durch Drehung und knäuelartiges Aufrollen der Lamellen bedingt sind. Diese im sonst regelmäßigen Verlauf wie Turbulenzen erscheinenden Unregelmäßigkeiten der Lamellenstruktur nehmen entweder die ganze Markscheidendicke ein und führen zu lokaler Verdickung oder betreffen mehr die innere oder äußere Markscheide.

In einigen Fällen kommt eine Verkleinerung des Raumes zwischen Axon und innerer Markscheide dadurch zustande, daß sich die erweiterte, zu große Markscheide schleifenartig zusammenlegt und so das Axon bis auf einen schmalen Bereich umschließt.

Die weniger stark myelinisierten Fasern zeigen 6 Tage nach 6-AN-Applikation ein unterschiedliches Bild. Teilweise sind die dünnen Markscheiden aufgerissen, teilweise jedoch geschlossen, wobei einzelne Lamellen stel-

lenweise abgehoben sind. Ein erweiterter Raum ist noch vorhanden, bei den Fasern mit aufgerissener Markscheide jedoch nicht deutlich abgrenzbar. Auch an diesen Fasern zeigt sich eine Rückbildung des Schwellungsprozesses.

Die SCHWANN'schen Zellen zeigen intakte Zellorganellen, enge Tubuli des rauhen ER und eine doppelt konturierte Außenmembran. Ihr Cytoplasma, das etwas aufgelockerter und weniger kompakt erscheint, umschließt oft unregelmäßig oder ringförmig geformte Myelinfiguren. Diese von der Markscheide getrennten Strukturen lassen sich sowohl bei starker als auch weniger stark myelinisierten Fasern finden. Gelegentlich sind auch Lamellenringe zu erkennen, die einen elektronenoptisch leeren Raum umschließen. Die Kerne der SCHWANN'schen Zellen sind glatt berandet und erscheinen relativ groß. Eine Erweiterung des perinucleären Spaltes ist nicht vorhanden.

Promyelinfasern, fetale Fasern und nicht-myelinisierte Fasern finden sich noch häufig und lassen auch zu diesem Zeitpunkt keine Veränderungen erkennen.

13 Tage nach Injektion (Abb. 17 b - 19 a)

Die Schwellung zwischen Markscheide und Axon hat sich weiter zurückgebildet. Die Axone haben sich größtenteils der inneren Markscheide wieder angelegt. Der sich zurückbildende Raum nimmt nur noch einen schmalen Be-

reich ein. Teilweise ist er von einer dichten, körnig erscheinenden Substanz ausgefüllt oder enthält abgesplitterte Lamellen und Myelinfragmente.

Die Markscheiden, die an Dicke zugenommen haben, zeigen weiterhin lokale, knäuelartige Verdichtungen und Unregelmäßigkeiten des Lamellenverlaufs sowie kleinere Spaltbildung zwischen einzelnen Lamellen. Gelegentlich finden sich auch degenerative Veränderungen mit Aufsplitterung und Zerstörung der Myelinstrukturen, die häufiger den inneren und mittleren Markscheidenbereich, selten die ganze Markscheide betreffen. In diesen Fällen läßt sich manchmal eine dichte Myelinzone direkt um das Axon und am äußeren Markscheidenbereich beobachten, während dazwischen aufgefaserte, degenerierte Lamellen liegen. Die Axone zeigen dabei meist keine Veränderungen.

Bei den weniger stark myelinisierten Fasern ist die Markscheidenerweiterung teilweise noch deutlich sichtbar, teilweise liegen die Axone den inneren Markscheiden fast vollständig an. Aufreißen der Markscheiden oder größere Aufsplitterung der Lamellen läßt sich zu diesem Zeitpunkt kaum noch beobachten. Wie an den stärker myelinisierten Fasern kommt es teilweise zur Auflösung der Myelinstruktur, die auch hier von der inneren Markscheide ausgeht.

Die SCHWANN'schen Zellen haben intakte Zellorganellen und Außenmembranen. Das Cytoplasma, das weniger häufig

Myelinfragmente enthält, erscheint noch etwas aufgelockert und weniger kompakt. Die Kerne und Kernmembranen sind unauffällig.

An den übrigen nicht-myelinisierten Fasertypen des sich entwickelnden Nervus ischiadicus finden sich weiterhin keine Veränderungen.

18 Tage nach Injektion (Abb. 20)

Die Markscheiden zeigen eine weitere deutliche Dickenzunahme, die den gleichaltrigen Kontrollen entspricht. Erweiterungen zwischen Axon und Markscheide sind zu diesem Zeitpunkt nicht mehr vorhanden und haben sich damit vollständig zurückgebildet. Zwischen Axon und innerer Markscheide befinden sich teilweise noch Myelinfragmente. Stellenweise lassen sich in diesem Bereich auch einzelne abgeschnürte Vesikel erkennen. Lokale, knäuelartige Unregelmäßigkeiten des Lamellenverlaufes sind wesentlich seltener vorhanden. Sie betreffen nicht mehr die ganze Markscheidenbreite, sondern liegen im inneren Markscheidenbereich und führen nur noch zu geringfügigen Verdickungen. Einzelne Markscheiden zeigen degenerative Veränderungen, die meistens den mittleren Markscheidenbereich betreffen, während um das noch intakte Axon und im äußeren Markscheidenbereich geordnete, dicht zusammenliegende Lamellenringe zu finden sind.

Bei den weniger stark myelinisierten Fasern, die deutlich kleinere Axone aufweisen, hat sich der Schwellungs-

prozeß ebenfalls völlig zurückgebildet. Die Lamellen haben eine geordnete Struktur.

Das SCHWANN'sche Zellcytoplasma, das eine geringere Zahl von Mitochondrien aufweist, erscheint kompakt und bildet um die dicken Markscheiden oft nur noch eine schmale Randzone.

Promyelinfasern sind zu diesem Zeitpunkt kaum noch vorhanden. Auch reife, nicht-myelinisierte Fasern und fetale Fasern sind in weitaus geringerer Zahl anzutreffen. Sie zeigen keine Veränderungen.

b) Gabe von 5 mg/kg 6-AN am 5. Tag post partum (Abb. 19 b)

Bei einer Einzeldosis von 5 mg/kg 6-AN hat sich 13 Tage nach Injektion der an den bemarkten Nervenfasern auftretende Schwellungsprozeß fast ganz zurückgebildet. Die Markscheidendicke hat deutlich zugenommen. Gelegentlich finden sich zwischen Axon und Markscheide gelegene Myelinfragmente. Lokale Unregelmäßigkeiten des Lamellenverlaufs sind im Vergleich zu der Dosierung mit 8 mg/kg 6-AN wesentlich seltener und von geringerer Ausprägung. Zwischen einzelnen Lamellen treten jedoch kleinere Spaltenbildungen auf. Degenerative Veränderungen einzelner Markscheiden bei noch intakten Axonen sind auch hier zu beobachten und entsprechen den bei 8 mg/kg 6-AN beschriebenen Veränderungen. Sie betreffen vorwiegend den mittleren und inneren Bereich der Markscheide. Bei den weniger stark myelinisierten Fasern sind die Markscheidenerweiterungen teilweise noch sichtbar. Die SCHWANN'schen

Zellen und die nicht-myelinisierten Fasertypen zeigen keine Veränderungen.

c) Gabe von 5 mg/kg 6-AN am 1. Tag post partum (Abb. 12 a -12 b)

Bei den am ersten postnatalen Tag mit einer Einzeldosis von 5 mg/kg 6-AN intoxikierten Tieren weist 24 Stunden danach ein Teil der größeren Nervenfasern eine Markscheide auf, die aus 2, 3 oder 4 eng aneinanderliegenden Lamellenringen besteht, wobei das Axolemm stets von der innersten Myelinlamelle getrennt ist. Bei diesen Fasern ist eine leichte, meist an einer Stelle auftretende Vorwölbung und Erweiterung der Markscheide zu erkennen. In diesem Bereich sind die Lamellen aufgesplittert, selten jedoch beschädigt. Die Axone lassen dabei keine Veränderungen erkennen.

Die zahlreichen Promyelinfasern haben ein unterschiedlich langes ausgebildetes Mesaxon, das teilweise rückläufig ist und eine gleichmäßige enge Doppelmembran besitzt. Die zahlreichen dicht nebeneinanderliegenden kleinen fetalen Fasern zeigen eine normale Neurofibrillenstruktur. Die SCHWANN'schen Zellen besitzen intakte Organellen, ein homogenes Cytoplasma und doppelt konturierte Außenmembranen. Die großen Kerne sind glattrandig, eine Erweiterung des perinucleären Spaltes nicht vorhanden.

2. Pränatale 6-AN-Injektion

a) Nervus ischiadicus (Abb. 13 a und 13 b)

Bei den Embryonen des am 18. Tag der Schwangerschaft mit 6-AN intoxikierten Muttertieres weisen die Nervenfasern am 2. postnatalen Tag noch keine Markscheiden auf. Die größeren Axone befinden sich noch alle im Stadium der Promyelinfasern. Dabei zeigen die Mesaxone meist nur eine geringe Länge. Bei einem Teil der größeren Axone ist eine deutliche Schwellung des Axoplasmas mit Zerstörung der Axonmembran sichtbar. Solche Axoplasmaschwellungen treten auch bei einigen Fetalen Fasern auf. Im Vergleich zu den gleichaltrigen Kontrollen erscheint die durchschnittliche Größe der Nervenfasern deutlich geringer.

Die SCHWANN'schen Zellen besitzen ein homogenes Cytoplasma mit intakten Organellen. Auch an Kernen und Kernmembranen sind keine Veränderungen zu beobachten.

b) Spinalganglion (Abb. 10 und 11)

Nach pränataler Applikation von 6-AN kommt am 2. postnatalen Tag an den Kernmembranen der Satellitenzellen eine extreme ballonartige Schwellung und Auftreibung der perinucleären Cysternen zur Darstellung, welche die ganze Zelle einnimmt und das Cytoplasma völlig verdrängt. Es entstehen riesige, lichtmikroskopisch deutlich sichtbare Räume, die eine lockere, schwachwabige

Struktur ohne Organellen oder eigentliche Organellreste erkennen lassen, und sonst elektronenoptisch leer erscheinen. Die kleinen, stark kontrastierten Kerne der Satellitenzellen sind an den Zellrand gedrängt, die Cytoplasmamembranen der Ganglienzellen durch die aufgeblähten Hohlräume eingebuchtet.

Das organellreiche, sehr kompakte Cytoplasma der Ganglienzellen läßt ebenso wie ihre Kerne keine Schädigung oder Veränderung erkennen.

4.0 Diskussion

Intraperitoneale Injektion von 6-AN führt bei neugeborenen Ratten zu einer selektiven Schädigung der Satellitenzellen der Spinalganglien mit Vakuolisierung des rauhen endoplasmatischen Retikulums (ER), Erweiterung der perinucleären Cysternen und Cytoplasmaschwellung. Damit zeigen die Satellitenzellen als Gliaform des peripheren Nervensystems (PNS) entsprechende Reaktionsweise nach Gabe von 6-AN, wie sie von SCHNEIDER und CERVOS-NAVARRO (1974) als auch von MEYER-KÖNIG (1973) am Zentralnervensystem (ZNS) elektronenmikroskopisch bei Astro- und Oligodendroglia festgestellt wurde. Diese Übereinstimmung, die sich sowohl auf Art, Ausmaß und Selektivität der morphologischen Veränderungen als auch auf ihre Dosis- und Zeitabhängigkeit bezieht, legt die enge genetische Beziehung der Satellitenzellen zu diesen beiden Gliaformen des ZNS nahe.

Schon von CAJAL (1897) waren die Satellitenzellen als Gliaelemente betrachtet und von HORTEGA (1942), ORTIZ-PICON (1949) und anderen den Gliaformen des ZNS zugeordnet worden (PANNESE, 1960). Diese Annahme beruhte auf lichtmikroskopisch erfaßbaren Ähnlichkeiten und den engen Beziehungen der Satellitenzellen zu den Neuronen und Gliazellen. PANNESE (1960, 1974), dem ein entscheidender Anteil an der neueren Satellitenzellforschung zukommt, weist jedoch darauf hin, daß die bloße Ähnlichkeit der Form kein genügendes Kriterium für die Zugehörigkeit der Satellitenzellen zur zentralen Glia sein kann und betont, daß die Beantwortung

dieser Frage in erster Linie in Ähnlichkeiten der submikroskopischen Struktur und biologischer Charakterristika zu suchen ist. Dieser Forderung konnte durch die elektronenmikroskopischen Untersuchungen am Spinalganglion nach Gabe von 6-AN entsprochen werden. Durch die Anwendung dieses Antimetaboliten, dessen Wirkungsweise an bestimmte biochemische Voraussetzungen gebunden ist und der zu einer selektiven Zellschädigung führt, konnten die bisherigen Vermutungen einer Zuordnung der Satellitenzellen zur zentralen Glia auf eine sichere Grundlage gestellt werden.

Ob die Satellitenzellen den Astro- oder mehr den Oligodendrogliazellen zuzuordnen sind, kann aufgrund der ähnlichen Reaktionsweise dieser beiden Gliaformen des ZNS auf 6-AN nicht direkt beantwortet werden, auch wenn MEYER-KÖNIG (1973) ein unterschiedliches Ausmaß der Veränderung an beiden Gliaformen feststellen konnte.

Aufgrund ihrer Lage zwischen Blutgefäßen und Nervenzellen könnte den Satellitenzellen in Bezug auf ihre Funktion eine ähnliche Rolle wie den Astrocyten zukommen. Dabei werden von PANNESE (1972) in erster Linie die ernährende Funktion und die kontrollierende Funktion der Satellitenzellen über das auf dem Blutweg transportierte Stoffwechselmaterial diskutiert.

Bemerkenswert ist, daß trotz der ausgeprägten Schädigung und teilweisen Zerstörung der Satellitenzellen am

3. und 4. Tag an den Ganglienzellen selbst während des untersuchten Zeitraumes nur vereinzelt leichte Veränderungen auftreten, die sich als Aufhellung der Randzone des Pericaryon und Invagination des Zellkerns bemerkbar machen. Auch hier zeigt sich eine Übereinstimmung mit den Befunden von SCHNEIDER und CERVOS-NAVARRO (1974) an den Neuronen des zentralen Vorderhorns, die bei gleicher Dosierung trotz typischer Gliareaktion kaum Veränderungen aufweisen.

Die nach Gabe bis 5 mg/kg 6-AN erstaunlich geringe Schädigung der Ganglienzellen, die sicher als sekundär zu betrachten ist, legt die Annahme einer Schutzfunktion nahe, die als Barriere das weitere Vordringen toxischer Substanzen verhindert. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß die Toxizität von 6-AN für die Satellitenzellen an biochemische Voraussetzungen gebunden scheint, die in den Ganglienzellen durchaus andere sein können, so daß es durch 6-AN auch bei fehlender Schutzfunktion der Satellitenzellen zu keiner vergleichbaren Reaktion der Nervenzellen kommen würde.

Unabhängig davon müßten dann jedoch die langsam eintretenden Veränderungen an den Ganglienzellen nach Schädigung und teilweiser Zerstörung der Satellitenzellen, die eine vollständige Hülle um die Ganglienzelle bilden und so die Verbindung zwischen Blutgefäßen und Nervenzelle darstellen, auf eine damit gestörte Stoffwechselversorgung zurückgeführt werden. Damit rückt die Frage der ernährenden Funktion der Satellitenzellen

in den Vordergrund. Nach den in neuerer Zeit gewonnenen Erkenntnissen über die Transportmechanismen des Stoffwechselmaterials von den Nervenzellen aus entlang der Axone für Wachstum und Erhaltung dieser Nervenfortsätze (OCHS, 1974), müßte die Einschränkung einer stoffwechselunterstützenden Funktion der Satellitenzellen nicht nur für die Nervenzelle selbst, sondern besonders auch für das Axon in Betracht gezogen werden. Die Untersuchung der Nervenfaserentwicklung nach pränataler Applikation von 6-AN, die am 2. postnatalen Tag eine deutliche Retardierung der Axonentwicklung und eine damit verbundene Verzögerung des Myelinisierungsbeginns zeigt, können als Bestätigung dieser Überlegungen und als Hinweis auf die stoffwechselunterstützende Funktion der Glia für das ganze Neuron gewertet werden. Das von MERKER et al. (1970) während einer noch früheren Phase der embryonalen Entwicklung nach 6-AN beobachtete Fehlen ganzer Nerven läßt sich dagegen auf eine frühzeitige Zerstörung der betreffenden Nervenzellen bzw. auf eine Unterdrückung des Axonwachstums zurückführen.

Im Hinblick auf die Funktion der Satellitenzellen ist auch der Einfluß des 6-AN auf die Ionenpermeabilität biologischer Membranen zu berücksichtigen (HERKEN, 1968, 1973). Dies würde eine Erklärung für das Erscheinungsbild der starken Schwellung der Satellitenzellen geben, die durch eine starke Flüssigkeitsansammlung aufgrund veränderter Elektrolytkonzentrationen bedingt wäre. Die Fähigkeit einer hohen Wasser- und Elektrolytaufnahme und ihre Bedeutung für die Homeostase sowie die Auswirkung

einer Störung des Ionenaustausches für die Erregungsprozesse waren von De ROBERTIS und GERSCHENFELD (1961) für die Astrocyten diskutiert worden. Aufgrund des Verhaltens nach 6-AN kann eine ähnliche Rolle der Satellitenzellen vermutet werden. Eine Unterteilung der Satellitenzellen in perisomatische und periaxonale, wie sie von einigen Autoren vorgenommen wurde (ORTIS-PICON, 1955; PANNESE, 1960) erweist sich für die Differenzierung der 6-AN-Wirkung auf die Hüllzellen der ganglienzellnahen Nervenfortsätze und der Radix dorsalis als sinnvoll.

Auch die periaxonal gelegenen Satellitenzellen weisen eine Schwellung des rER und des Cytoplasmas auf, jedoch im Gegensatz zu den perisomatischen Satellitenzellen keine Erweiterung des perinucleären Spaltes. Auch treten im zeitlichen Ablauf Unterschiede auf. Während bei den perisomatischen Satellitenzellen eine Progredienz der Veränderungen bis zum 3. und 4. Tag festzustellen ist, zeigt das nach 24 Stunden ausgeprägte Reaktionsbild bei den periaxonalen Satellitenzellen während des weiteren Verlaufs keine Zunahme mehr. Diese Veränderungen an der periaxonalen Glia sind besonders nahe der Abgangskegel der Axone deutlich, während sich mit zunehmender Entfernung von den Ganglienzellen an der Glia der eigentlichen Radix dorsalis eine Abnahme der Schwellung des rauhen ER und Cytoplasmas oder kaum Veränderungen bemerkbar machen.

Während von den meisten Autoren das Problem der Abgrenzung von Satellitenzellen und SCHWANN'schen Zellen kaum erörtert wird, spricht ANDRES (1961) von dem Anschein eines successiven Übergangs der Satellitenzellen in SCHWANN'sche Zellen im Bereich des Initialglumerulus (Abgangkegels).

Die an Spinalganglion und Radix dorsalis beobachtete unterschiedliche Reaktionsbereitschaft der periaxonalen Glia auf 6-AN macht eine Differenzierung dieser Zellen möglich und bestätigt die Vorstellung eines successiven Überganges von Satelliten- in SCHWANN'sche Zellen. Dabei zeigt sich auch, daß der Markscheidenbeginn nicht als eigentliches Unterscheidungskriterium zwischen periaxonalen Satellitenzellen und SCHWANN'schen Zellen gelten kann.

Daß eine solche Differenzierung der Gliaformen des peripheren Nervensystems (PNS) aufgrund ihrer Reaktionsweise auf 6-AN vorgenommen werden kann, machen besonders die Untersuchungen am Nervus ischiadicus deutlich. Im Gegensatz zu der Glia des Zentralnervensystems, den Astro- und Oligodendrocyten,sowie den Satellitenzellen als Glia des peripheren Nervensystems (PNS), die nach 6-AN-Intoxikation gleichermaßen mit starker Vakuolisierung des rauhen ER und Erweiterung des perinucleären Spaltes und Cytoplasmaschwellung reagieren, zeigen die SCHWANN'schen Zellen der hier vorwiegend motorischen Nervenfasern keine solchen Veränderungen. Damit scheinen sie einen ganz andersartigen Gliatyp darzustellen.

Trotz der den SCHWANN'SCHEN Zellen und den Oligodendrocyten gemeinsam zukommenden Funktion der Myelinbildung wurde in verschiedenen Arbeiten auf beträchtliche Unterschiede sowohl in der histochemischen Zusammensetzung und Reaktion des Myelins von ZNS und PNS (FEIGIN and CRAVIOTO, 1961; RAWLINS and SMITH, 1971), als auch für den Vorgang der Markscheidenbildung selbst (De ROBERTIS et al., 1958) hingewiesen. In diesem Zusammenhang erwähnt RAWLINS auch Untersuchungen hereditärer neurologischer Mutationen bei Mäusen, die durch Schädigung der Oligodendrocyten und der zentralen Myelinisierung charakterisiert sind, ohne die SCHWANN'SCHEN Zellen und die periphere Myelinisierung zu betreffen. Daß die SCHWANN'SCHEN Zellen einen besonderen Zelltyp darzustellen scheinen, wurde auch durch neuere Arbeiten nahegelegt, die auf den mesenchymalen Charakter der SCHWANN'SCHEN Zellen (FEIGIN and OGOTA, 1971) und auf ihre Fähigkeit zur Kollagenbildung hinweisen (CHURCH et al., 1973).

Die andersartige Reaktion der SCHWANN'SCHEN Zellen auf 6-AN macht deutlich, daß eine genetische Gleichsetzung von Satellitenzellen und SCHWANN'SCHEN Zellen aufgrund ihrer gemeinsamen ektodermalen Abstammung und Bildung aus der Neuralleiste, wie sie seit KOHN (1907) vorgenommen wurde (SCHARF, 1958), als falsch angesehen werden muß. Dies ist von besonderem Interesse, da die Neuralleiste aufgrund ihrer Eigenschaft nicht nur nervöse Elemente, sondern auch Mesenchym zu bilden (als

Mesektoderm bezeichnet) für die ontogenetische Betrachtungsweise eine besondere Stellung einnimmt, und diese Erkenntnisse zu einer Aufhebung der streng gewebs- und organspezifischen Bedeutung der Keimblattlehre führten (SCHARF, 1958; STARK, 1975).

Trotz des unterschiedlichen Verhaltens der SCHWANN'SCHEN Zellen auf 6-AN im Vergleich zur übrigen Glia besteht daher keine Notwendigkeit, die ektodermale Abstammung der SCHWANN'SCHEN Zellen in Zweifel zu ziehen. Es zeigt sich aber, daß mit der Feststellung der ektodermalen Herkunft, wie sie bisher zur Charakterisierung der SCHWANN'SCHEN Zellen meist als ausreichend angesehen wurde, noch keine genügende Aussage über den Zellcharakter und damit über die genetische Zuordnung gemacht werden kann, sondern daß hierzu biochemische Eigenschaften herangezogen werden müssen.

Die sowohl für die Radix dorsalis als auch für den Nervus ischiadicus auffälligsten Veränderungen nach 6-AN-Gabe finden sich an den bereits stärker myelinisierten Nervenfasern. Charakterisiert sind diese Veränderungen durch eine starke Erweiterung und Schwellung zwischen Axon und innerer Markscheide, wobei das Axon verdrängt wird, selbst aber meist keine Schädigung aufweist und mit dem inneren Mesaxon in Verbindung bleibt. Die bei höherer Dosierung von 8 mg/kg 6-AN und bis zur 4. postnatalen Woche durchgeführten Untersuchungen zeigen für das Ausmaß dieser Erscheinungen eine deutliche Dosisabhängigkeit und weisen auf eine Reversibilität dieses

Vorganges hin. Auch von MEYER-KÖNIG (1973) war über eine derartige Rückbildung berichtet worden.

Wie ein solcher Schwellungsprozess mit Bildung stark erweiterter Räume zwischen Axonen und ihren Markscheiden vorzustellen ist und möglicherweise erklärt werden kann, wird durch Untersuchungen mit niedrigen Calciumkonzentrationen deutlich, die zu einer ähnlichen reversiblen Veränderung an den myelinisierten Nervenfasern führten, ohne die Axone zu schädigen (BLANK et al., 1974). Hierbei wurde aufgrund von Membranveränderungen im Bereich der RANVIER'SCHEN Schnürringe und dadurch bedingte Permeabilitätsstörung ein Einstrom osmotisch aktiver Moleküle und Flüssigkeitsansammlung zwischen Axon und Markscheide diskutiert. Bei diesem Vorgang konnte eine Streckung der RANVIER'SCHEN Schnürringe und eine Verkürzung und Schwellung der einzelnen Markscheidensegmente beobachtet werden. Die Bildung großer Räume zwischen Axonen und Markscheiden nach 6-AN-Gabe kann nicht allein durch die Verdrängung und Kompression der Axone erklärt werden. Die dichten regelmäßigen Marklamellen lassen auch nicht den Schluß einer Dehnung der Myelinstruktur zu. Dagegen scheint eine durch Längenverkürzung der Myelinsegmente ermöglichte seitliche Ausbuchtung der Markscheiden eine verständliche Erklärung für die Erweiterungen zu geben.

Die Annahme einer osmotisch bedingten ähnlichen Flüssigkeitsansammlung bei Gabe von 6-AN wird durch den schon erwähnten Einfluß dieser Substanz auf die Ionenpermea-

bilität nahegelegt. Daß auch im Fall von 6-AN eine solche Permeabilitätsstörung vorwiegend den Bereich der RANVIER'SCHEN Schnürringe und nicht die Cytoplasmamembranen der SCHWANN'SCHEN Zellen zu betreffen scheint, wird durch die unveränderte dichte Cytoplasmastruktur der SCHWANN'SCHEN Zellen nahegelegt.

Die geringere Cytoplasmadichte der SCHWANN'SCHEN Zellen der Radix dorsalis ist den Kontrollen zufolge mit Ausnahme der periaxonalen Satellitenzellen und eines Übergangsbereiches nicht 6-AN bedingt, sondern genereller Natur. Von daher kann die Ursache dieses an den myelinisierten Fasern auftretenden Schwellungsprozesses für Radix dorsalis und Nervus ischiadicus als gleichartig angenommen werden. Der durch die Schwellungen im periaxonalen Bereich bedingte Druck auf die Markscheide scheint auch für die Splitterung und das lokale Aufreißen der Myelinlamellen bei den Fasern mit nur dünner Markscheide verantwortlich zu sein und ist in beiden untersuchten Bereichen gleichermaßen häufig zu beobachten. An der Radix dorsalis scheint dabei teilweise auch das Axon betroffen zu sein, das eine aufgelockerte Plasmastruktur aufweist. Hier zeigen sich auch an einem Teil der unbemarkten Fasern ähnliche,mit deutlicher Axonschwellung einhergehende Veränderungen. Dagegen sind an den drei nicht-myelinisierten Fasertypen des Nervus ischiadicus nach 6-AN-Gabe keine Veränderungen sichtbar. Demnach scheinen die Axone der sensiblen Nervenfasern empfindlicher auf 6-AN bedingte Störungen zu reagieren.

Nach den am 5. postnatalen Tag verabreichten 6-AN-Dosen bis 8 mg/kg konnte keine Beeinträchtigung der Myelinbildung festgestellt werden. Während des untersuchten Zeitraumes bis zur 4. postnatalen Woche kommt es zu einer kontinuierlichen Zunahme der Lamellenzahl, die der bei unbehandelten Tieren entspricht. Die nach 6-AN-Gabe auftretende Schwellung zwischen Axon und Markscheide scheint auf den eigentlichen Myelinisierungsvorgang keinen Einfluß zu haben. Allerdings finden sich nach Rückbildung dieses Vorganges an der inneren Markscheide häufiger Unregelmäßigkeiten des Lamellenverlaufes mit lokalen, teilweise auch die ganze innere Markscheide betreffenden Veränderungen mit Auflösung der Lamellenstruktur. Da bei dem Schwellungsprozeß Absplitterung der innersten Intraperiodenlinien und Myelinfiguren zu beobachten sind, scheint dieser Vorgang direkt für diese Veränderungen verantwortlich zu sein. Da die Markscheide nach außen eine regelrechte Struktur aufweist und es trotz der Veränderungen an der inneren Markscheide zu einem kontinuierlichen Dickenwachstum kommt, bestätigt sich die Vermutung, daß die Anlagerung weiterer Myelinlamellen vom äußeren Mesaxon ausgeht.

Auch wenn die Myelinbildung am peripheren Nerven als das Ergebnis einer Wechselwirkung zwischen Axonen und ihren SCHWANN'SCHEN Zellen anzusehen ist, so werden die Stoffwechselerfordernisse hierfür den SCHWANN'SCHEN Zellen zugeschrieben (FRIEDE and SAMORAJSKI, 1968). Die Untersuchungen mit 6-AN, die bei intaktem SCHWANN'-SCHEN Zellcytoplasma keine Beeinträchtigung der Myelinsynthese erkennen lassen, bestätigen diese Funktion der SCHWANN'SCHEN Zellen.

Die pränatale Applikation von 6-AN war für die genauere Bestimmung der Differenzierung der 6-AN-Wirkung während der Gewebsentwicklung von einer allgemeinen zu einer selektiven Zellschädigung hin, sowie für die Beurteilung der morphologischen Veränderungen an diesen Zellen zu verschiedenen Zeitpunkten der Entwicklung eine wesentliche Ergänzung.

Dabei ließ sich einerseits eine spezifische Empfindlichkeit bestimmter Zellen, hier besonders die Satellitenzellen, auf 6-AN unabhängig vom Zeitpunkt der Applikation feststellen, auf der anderen Seite eine Modifikation der morphologisch sichtbaren Veränderungen an diesen Zellen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Applikation.

Diese Modifikation fand ihren Ausdruck in einem unterschiedlich starken Ausmaß der Reaktion von perinucleären Cysternen, rauhem endoplasmatischem Retikulum und Cytoplasma und ließ auch eine Unterscheidung innerhalb der auf 6-AN reagierenden Zellen zu.

Eine vornehmlich starke Reaktion der perinucleären Cysternen wie sie MERKER et al. (1970) während einer frühen embryonalen Entwicklungsphase beschreibt, findet sich an den Satellitenzellen bei pränataler Applikation von 6-AN noch am 2. postnatalen Tag in extremem Ausmaß.

Die postnatale Applikation von 6-AN zeigte dagegen an den Satellitenzellen in erster Linie eine Reaktion des rauhen ER, wobei die Erweiterung der perinucleären Cysternen zwar vorhanden, jedoch wesentlich geringer aus-

geprägt ist. Diese Reaktionsverschiebung an prinzipiell gleichen Zellstrukturen könnte auf eine Abnahme der Aktivität des Zellkerns zu Gunsten des Cytoplasmas während der postnatalen Phase hindeuten.

Während anscheinend ein großer, überwiegend dem Ektoderm zugeordneter Teil von Zellen zu einem frühen Zeitpunkt der Embryonalentwicklung auf 6-AN reagiert (MERKER et al., 1970), diese Empfindlichkeit dann aber verliert, können bestimmte Zellen zu jedem Zeitpunkt der Entwicklung geschädigt werden und erweisen sich damit spezifisch für diese toxische Substanz. Eine solche Toxizitätsspezifität für 6-AN besitzen die Satellitenzellen des peripheren Nervensystems und die Astro- und Oligodendrocyten des Zentralnervensystems. Für die teratologische Betrachtungsweise wird damit die Bedeutung der Spezifität des Gewebes unterstrichen.

Bestätigung findet diese Feststellung durch die Beobachtung, daß andererseits bestimmte Zellen zu keinem Zeitpunkt der Entwicklung entsprechende Veränderungen aufzuweisen scheinen. So wurde an den SCHWANN'SCHEN Zellen des Nervus ischiadicus weder bei post- noch pränataler Applikation von 6-AN Veränderungen an den betreffenden Zellstrukturen beobachtet. Hier konnte allerdings bei pränataler Injektion eine Verzögerung des Myelinisierungsbeginns beobachtet werden. Dies muß jedoch als Folge einer verzögerten Axonentwicklung angesehen werden. Untersuchungen haben gezeigt, daß eine gewisse Größe des Axonkalibers für das Zustandekommen einer 1 : 1 Relation von Axon und SCHWANN'SCHER Zelle und

den Beginn der Myelinisierung Voraussetzung ist (FRIEDE and SAMORAJSKI, 1968). Als Ursache für die Beeinträchtigung der Axonentwicklung war die Möglichkeit eines gestörten Stofftransportes durch die Schädigung perisomatischer Gliazellen bereits diskutiert worden, so daß diese Verzögerung als Folgeerscheinung der Gliaschädigung betrachtet werden kann.

Aufgrund der engen Wirkung der Gewebe aufeinander und der Notwendigkeit dieser Wechselbeziehung für die Einleitung neuer Entwicklungsschritte während der embryonalen Phase bekommen die Folgeerscheinungen einer Zellschädigung zu diesem Zeitpunkt der Entwicklung eine entscheidende Bedeutung. Diese von CAJAL mit dem Begriff der Induktion gekennzeichneten, für die Organentwicklung entscheidenden Vorgänge (STARK, 1975), machen die Auswirkungen einer Schädigung während der pränatalen Entwicklungsphase und die Bedeutung des Zeitfaktors zu diesem Zeitpunkt verständlich.

5.0 Zusammenfassung

Es wurden elektronenmikroskopische Untersuchungen nach intraperitonealer Applikation von 6-AN am Spinalganglion, an der Radix dorsalis und am Nervus ischiadicus neugeborener Ratten durchgeführt.

Am Spinalganglion kommt es zu einer selektiven Schädigung der Satellitenzellen, die nach 6-AN-Gabe eine ähnliche Reaktion zeigen wie die Gliazellen des Zentralnervensystems (ZNS). Damit konnte die enge genetische Beziehung der Satellitenzellen zur Glia des ZNS unter Beweis gestellt werden.

Durch die pränatale Gabe von 6-AN ließ sich eine spezifische Empfindlichkeit der Satellitenzellen unabhängig vom Zeitpunkt der Applikation nachweisen.

Die geringen Veränderungen an den Ganglienzellen bestätigen die Annahme einer Schutz- und Kontrollfunktion der Satellitenzellen. Einen wichtigen Hinweis auf ihre stoffwechselunterstützende Funktion ergab die Retardierung der Axonentwicklung bei pränataler 6-AN-Gabe. Unterschiede in der Reaktion von perisomatischen und periaxonalen Satellitenzellen lassen die Abgrenzung beider Zelltypen wichtig erscheinen. Die Untersuchung der Radix dorsalis, die eine Abnahme und ein Verschwinden der Gliareaktion nach 6-AN zeigt, konnte die Annahme eines successiven Überganges von periaxonalen Satellitenzellen in SCHWANN'SCHE Zellen bestätigen.

Die SCHWANN'schen Zellen des Nervus ischiadicus zeigen nach 6-AN-Gabe keine Veränderungen. Dies unterstreicht den besonderen Charakter der SCHWANN'schen Zellen und weist sie als einen von der übrigen Glia gesonderten Zelltyp aus.

An den myelinisierten Nervenfasern von Radix dorsalis und Nervus ischiadicus trat nach 6-AN-Gabe eine reversible Schwellung zwischen Axon und innerer Markscheide auf. Die Axone des Nervus ischiadicus wiesen bei diesem Vorgang keine Schädigung auf, während an der Radix dorsalis Axonschwellungen beobachtet wurden.

Die nicht-myelinisierten Fasern des sich entwickelnden Nervus ischiadicus, Fetale-, Promyelin- und reife, Nicht-myelinisierte Fasern zeigten keine Veränderung nach 6-AN-Gabe.

Es konnte keine Beeinträchtigung der Myelinbildung nach postnataler Applikation von 6-AN während des untersuchten Zeitraumes festgestellt werden. Es kommt zu einer kontinuierlichen Zunahme der Makrscheidendicke.

6.0 Literaturverzeichnis

Adhami, H.,:
Noack, W.,
Stoltenburg, G.
and
Schumacher, B.

Über die Anwendung der stereologischen Bildanalyse in der Medizin (periphere Nerven).
Z. Mikr.-anat. Forsch. 660 - 664 (1974)

Adhami, H.,:
Sawatzky, K.H.
and
Hornung, J.

Morphometric studies on the relationship between myelin sheath and axon area in the sciatic nerve of adult rats.
Anat. Anz. Bd. 140, 52 - 61 (1976)

Aguayo, A.J.,:
Epps, J.,
Charron, L.
and
Bray, G.M.

Multipotentiality of SCHWANN cells in cross-anastomosed and grafted myelinated and unmyelinated nerves: Quantitative microscopy and radioautography.
Brain Res. 104, 1 - 20 (1976)

Andres, K.H.:

Untersuchungen über den Feinbau von Spinalganglien.
Ztschft. Zellforsch. 55, 1 - 48 (1961)

Asbury, A.K.:

SCHWANN cell proliferation in developing mouse sciatic nerve. Radioautographic study.
J. Cell Biol. 34, 735 (1967)

Babel, J.,:
Bischoff, A.
and
Spoendlin, H.

Ultrastructure of the peripheral nervous system and sense organs. (ed. A. BISCHOFF).
Thieme Verlag, Stuttgart, 1970

Barrach, H.-J.: Effect of 6-AN on the glucose metabolism of mammalian embryonic tissue. In: Metabolic pathways in mammalian embryos. Freie Universität Berlin, Sept. 14 - 18 1970

Barrach, H.-J.: Untersuchungen über die Aktivität einiger Fermente des oxidativen Teils des PPW in embryonalem Säugetiergewebe und die Beeinflussung durch 6-AN. Inaugural-Dissertation an der FU Berlin, 1972

Berthold, C.-H.: Local "Demyelination" in developing feline nerve fibers. Neurobiol. 3, 339 -352(1973)

Bischoff, A.: Ultrastuctural pathology of the peripheral nervous system. Z. Neurol. 205, 257 - 274 (1973)

Blakemore, W.F.: Remyelination by SCHWANN cells of axons demyelinated by intraspinal injection of 6-aminonicotinamide in rat. J. Neurocytol. 4, 745 - 757 (1975)

Blank, W.F.,: Bunge, M.B. and Bunge, R.P. The sensitivity of the myelin sheat,particularly the SCHWANN cell-axolemmal junction to lowered calcium levels in cultured sensory ganglia. Brain Res. 67, 503 -518 (1974)

Brunnemann, A.,: Coper, H. and Neubert, D. Biosynthese und Wirkung des 6-Aminonicotinamidadenindinucleotids. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. 246, 437 - 451 (1964)

Brzoska, H.R.,: Adhami, H. and Streit, W. Electronmicroscopic studies of the effect of 6-AN on the spinal ganglia and radix dorsalis of newborn rats. VIIe Congr. Internat. Neuropath., Budapest, 1974

Brzoska, H.R.: and Adhami, H. Electronmicroscopic study of the effect of 6-AN on the sciatic nerve in newborn rats. Acta Neuropath. 33, 59 - 66 (1975)

Caplan, A.I.: The site and sequence of action of 6-AN in causing bone malformations of embryonic chick limb and its relationship to normal development. Dev. Biol. 28, 71 - 83 (1972 a)

Caplan, A.I.: Effects of a nicotinamide-sensitive teratogen 6-AN on chick limb cells in culture. Exp. Cell Res. 70, 185 - 195 (1972 b)

Chamberlain, J.G.: and Nelson, M.M. Congenital abnormalities in the rat resulting from single injections of 6-AN during pregnancy. J. Exp. Zool. 153, 285 - 299 (1963)

Chamberlain, J.G.: Development of cleft palate induced by 6-AN late in rate gestation. Anat. Rec. 156, 31 - 39 (1966)

Chamberlain, J.G.: Early neurovascular abnormalities underlying 6-AN - induced congenital hydrocephalus in rats. Teratology 3, 377 - 388 (1970)

Church, R.L.,: Tanzer, M.L. and Pfeiffer, S.E. Collagen and procollagen production by a clonal line of SCHWANN cells. Proc. Nat. Acad. Sci. 70, 1943 - 1946 (1973)

Coper, H.: and Herken,H . Schädigungen des Zentralnervensystems durch Antimetabolit des Nikotinsäureamids. Dtsch. med. Wschr. 88, 2025 - 2036 (1963)

Coper, H.,: Hadass, H. and Lison, H. Untersuchungen zum Mechanismus zentralnervöser Funktionsstörungen durch 6-AN. Arch. Pharmakol. exp. Path. 255, 97 - 106 (1966)

De Robertis, E.,: Gerschenfeld, H.M. and Wald, F. Cellular mechanism of myelination in the central nervous system. J. Biophys. Biochem. Cytol. 5, (1958)

De Robertis, E.,: and Gerschenfeld, H.M. Submicroscopic morphology and function of glial cells. Int. Rev. Neurobiol. 3, 1 - 65 (1961)

Dietrich, L.S.,: Friedland, I.M. and Kaplan, L.A.
Pyridine nucleotide metabolism: mechanism of niacin antagonist, 6-AN. J. Biol.Chem. 233, 964 - 968 (1958)

Feigin, M.D.: and Cravioto, M.D.
A histochemical study of myelin. J. Neuropath. exp. Neurol. 20, 245 - 254 (1961)

Feigin, I.: and Ogota, J.
SCHWANN cells and peripherical myelin within human central nervous tissues. The mesenchymal character of SCHWANN cells. J. Neuropath. exp. Neurol. 30/4,603- 612 (1971)

Friede, R.L.: and Samorajski, T.
Relation between the number of myelin lamellae and axon circumference in fibres of vagus and sciatic nerves of mice. J. Comp. Neur. 130, 223 - 232 (1967)

Friede, R.L.: and Samorajski, T.
Myelin formation in the sciatic nerve of the rat. J. Neuropath. exp. Neurol. 27, 546 - 571 (1968)

Geren, B.B.:
The formation from the SCHWANN cell surface of myelin in the peripheral nerves of chick embryos. Exp. Cell Res. 7, 558 (1954)

Gilmore, S.A.: Autoradiographic studies of intramedullary SCHWANN cells in irradiated spinal cords of immature rats. Anat. Rec. 171, 517 - 528 (1971)

Graham, D.J.: and Gonatas, N.K. Triethyltin sulfate. Induced splitting of peripheral myelin in rats. Lab. Invest. 29, 628 (1973)

Hedley-Whyte, E.T.: Myelination of rat sciatic nerve: Comparison of undernutrition and cholesterol biosynthesis inhibition. J. Neuropath. exp. Neurol. 32, 284 - 302 (1973)

Herken, H.: and Lange, K. Blocking of pentose phosphate pathway in the brain of rats by 6-AN. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 263, 496 - 499 (1969)

Herken, H.,: Lange, K. and Kolbe, H. Brain disorders induced by pharmacological blockade of the pentose phosphate pathway. Biochem. Biophys. Res. Comm. 36, 1 (1969)

Herken, H.: Pharmacological blockade of the PPP and the problem of the selective vulnerability of the central nervous system. Gicrn Acc. Med. CXXXIII, 1 - 12 (1970)

Herken, H.,: Keller, K., Kolbe, H., Lange, K. Schneider, H. Experimentelle Myelopathie - Biochemische Grundlagen ihrer zellulären Pathogenese. Klin. Wschft. 51, 644 - 657 (1973)

Herter, F.P.,:
Weisman, S.G.,
Thompson, H.G.
Hyman, G.,
Marlin, D.S.
Clinical experience with 6-AN.
Cancer Res. 21, 31 -37 (1961)

Hess, A.:
The fine structure of young and old spinal glia.
Anat. Rec. 123, 399 - 423 (1955)

Hicks, S.P.:
Pathologic effects of antimetabolites. I. Acute lesions in the hypothalamus, peripheral ganglia and adrenal medulla caused by 3-acetyl-pyridine and prevented by nicotinamide.
Amer. J. Path.31, 189 - 200 (1955)

Hughes, A.F.W.:
Aspects of neural ontogeny. I. Development of the neuron.
Academic Press, New York, 1968

Iglesias, I.R.,:
Marlins, L.F.
and
Iglesias, R.E.
Histochemical changes in the spinal cord after acute poisoning with 6-AN.
Acta Neuropath. 25, 220 - 227 (1973)

Johnson, W.J.:
and
Mc Coll, J.D.
6-AN a potent nicotinamide antagonist.
Science 122, 834 (1955)

Johnson, W.J.:
and
Mc Coll, J.D.
Artimetabolite activity of 6-AN.
Fed. Proc. 15, 284 (1956)

Katz, B.: Nerv, Muskel und Synapse (Einführung in die Elektronenphysiologie). Thieme Verlag, Stuttgart, 1971

Köhler, E.: Untersuchungen über den Stoffwechsel während der Differenzierungsphase der Ratte und über die Beeinflußbarkeit durch Pharmaka. Habilitations-Schrift an der FU Berlin, 1970

Lange, K.,: Kolbe, H., Keller, K. and Herken, H. Der Kohlenhydratstoffwechsel des Gehirns nach Blockade des PPW durch 6-AN. Hoppe-Seyler's Ztschft. physiol. Chem. 351, 1241 - 1252 (1970)

Lehmann, H.J.: Die Nervenfaser. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (ed. W. BARGMANN), IV. Bd./4. Teil. 1959

Lison, H.: Untersuchungen zur Differenzierung der durch 6-AN, einem Antimetaboliten des Nicotinamids, hervorgerufenen zentralnervösen Funktionsstörungen. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. 267, 155 - 169 (1970)

Lubinska, L.: Sedentary and migratory states of SCHWANN cells. Exp. Cell Res. 8, 74 - 90 (1961)

Martin, J.R.: and Webster, H.De.F. Mitotic SCHWANN cells in developing nerve: their changes in shape, fine, structure and axon-relationship. Dev. Biol. 32, (1973)

Merker, H.-J.: Morphological studies on the effect of 6-AN in rat embryos. In: Metabolic pathways in mamalian embryos. FU Berlin, Sept. 14 - 18 (1970)

Merker, H.-J.: and Novak, L. Störungen der Zahnentwicklung bei Rattenembryonen nach Gaben von 6-AN. Sep. Experientia 26, 1127 (1970)

Merker, H.-J.,: Novak, L. and Zimmermann, B. Electronmicroscopic studies of the effect of 6-AN on the mammalian embryos. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. 266, 401 (1970)

Meyer-König, E.: Ultrastruktur der Glia- und Axonschädigung durch 6-Aminonicotinamid (6-AN) am Sehnerv der Ratte. Acta Neuropath. 26, 115 - 126 (1973)

Neubert, D.,: Merker, H.-J., Köhler, E., Krowke, R. Barrach, H.-J. Biochemical aspects of teratologie. Advances in the biosciences 6, 575 - 622, Schering, Symp., Venedig, 1970

Ochs, S.: Axoplasmic transport - Energy metabolism and mechanism. In: The peripheral nervous system (ed. HUBBARD, J.I.), Plenum Press, New York, 1974

Ortiz-Picón, J.M.: The neuroglia of the sensory ganglia. Anat. Rec. 121, 513 - 529 (1955)

Pannese, E.: Observations on the morphology, submicroscopic structure and biological properties in sensory ganglia of mammals. Z. Zellforsch. 52, 567 - 597 (1960)

Pannese, E.: Number and structure of perisomatic satellite cells of spinal ganglia under normal conditions or during axon regeneration and neuronal hypertrophy. Z. Zellforsch. 63/4,568- 592 (1964)

Pannese, E.: Electron microscopical study on the development of the satellite cell sheath in spinal ganglia. J. comb. Neurol. 135, 381 - 421 (1969)

Pannese, E.,: Bianchi, R. and Calligaris, B. Quantitative relationships between nerve and satellite cells in spinal ganglia. An electron microscopical study. I. mammals. Brain Res. 46,(1972)

Pannese, E.: The histogenesis of the spinal ganglia. Springer Verlag, 1974

Peters, A.: and Muir, A.R. The relationship between axons and SCHWANN cells during development of peripheral nerves in the rat. J. Exp. Physiol. 44, 117 - 130 (1959)

Pinsky, L.: and Fraser, F.C. Production of skeletal malformations in the offspring of pregnant mice treated with 6-AN. Biol. Neonate 1, 106 - 111 (1959)

Rawlins, F.A.: and Smith, M.E. Myelin synthesis in vitro: a comparative study of central and peripherial nervous tissue. J. Neurochem. 18, 1861 - 1870 (1971)

Reiser, K.A.: Die Nervenzelle. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (ed. by BARGMANN, W.) IV. Band, 4. Teil

Robertson, J.D.: The ultrastructure of adult vertebrate peripheral myelinated fibers in relation to myelogenesis. J. Biophys. Biochem. Cytol. 1, 271 - 278 (1955)

Roetz, R.: Histochemical and electronmicroscopical studies on the mechanism of the teratogenic action of 6-AN. In: New approaches to the evaluation of abnormal embryonic development. Sec. Symp. of prenat. Dev., Georg Thieme pub. Stuttgart, 1975

Scharf, J.-H.: Sensible Ganglien. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (ed. by BARGMANN, W.) Springerverlag, (1958)

Schneider, H.: and Coper, H. Morphologische Befunde am Zentralnervensystem der Ratte nach Vergiftung mit Antimetaboliten des Nicotinamids (6-AN und 3-Acetylpyridin) und einem Chinolinderivat (5-Nitro-8-hydroxychinolin). Arch. Psychiat. Nervenkr. 211, 138 - 154 (1968)

Schneider, H.: and Cervos-Navarro, J. Acute gliapathy in spinal cord and brainstem induced by 6-aminonicotinamide. Acta Neuropath. 27, 11 - 23 (1974)

Schochet, S.S.: Pathogenesis of 6-aminonicotinamide neurotoxicity. Neuropath. 89 - 90, IV e Congr., Paris, Masson (1970)

Schonbach, J.Hu.K.H: and Friede, R.L. Cellular and chemical changes during myelination. J. Comp. Neur. 134, (1968)

Schröder, J.M.: Altered ratio between axon diameter and myelin sheath thickness in regenerated nerve fibers. Brain Res. 45, 49 - 65 (1972)

Seegmiller, R.E.,: Histological and fine structural changes
Overman, D.O. during chondrogenesis in micromelia
and induced by 6-AN.
Runner, M.N. Dev. Biol. 28, 555 - 572 (1972)

Seitelberger, F.: General neuropathology of central neuroglia: The concept of glial syndromes.
VI e Congr. Internat. Neuropath. 392 - 406
Paris, Masson (1970)

Starck, D.: Embryologie.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1975

Sternberg, S.S.: 6-AN and the acute degenerative changes
and in the central nervous system.
Philips, F.S. Science 127, 644 (1958)

Terry, L.C.,: SCHWANN cell multiplication in developing
Bray, G.M. rat unmyelinated nerves - a radioauto-
and graphic study.
Aguayo, A.J. Brain Res. 69, 144 - 152 (1974)

Webster,H.De.F.: Phase and electron microscopic studies of
Spiro,D.S., experimental demyelination.
Waksman, B. Neuropath. exp. Neurol. 20, 5 (1961)
Adams, R.D.

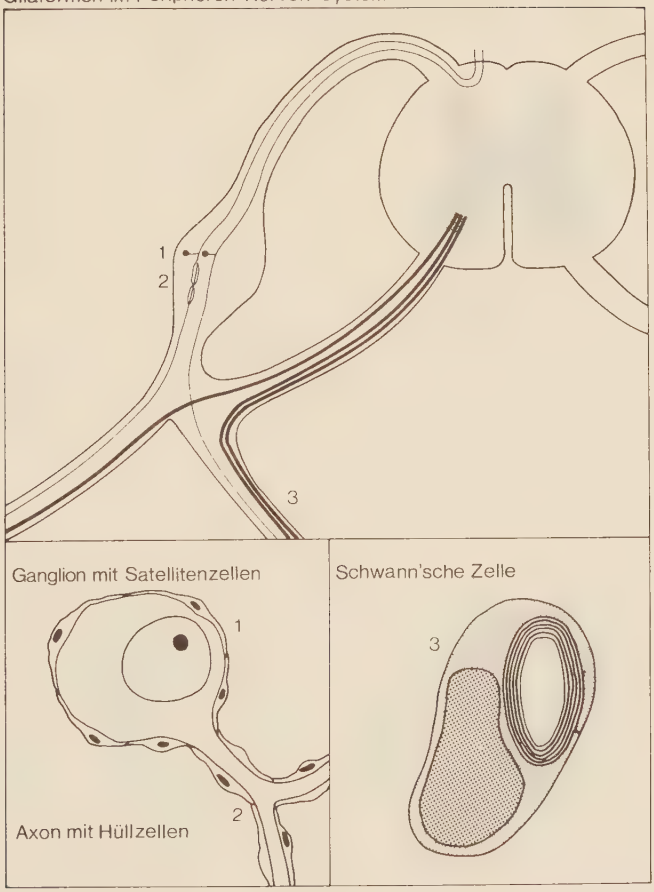
Webster, H.De.F: The pattern of membrane growth in SCHWANN cells during the formation and enlargement of peripheral myelin sheath.
J. Cell Biol. 43, 154 - 155 (1969)

Webster, H.De.F.:
Martin, J.R.
and
O'Connell, M.J.
The relationship between interphase SCHWANN cells and axons before myelination: a quantitative electron microscopic study. Dev. Biol. 32, 401 - 416 (1973)

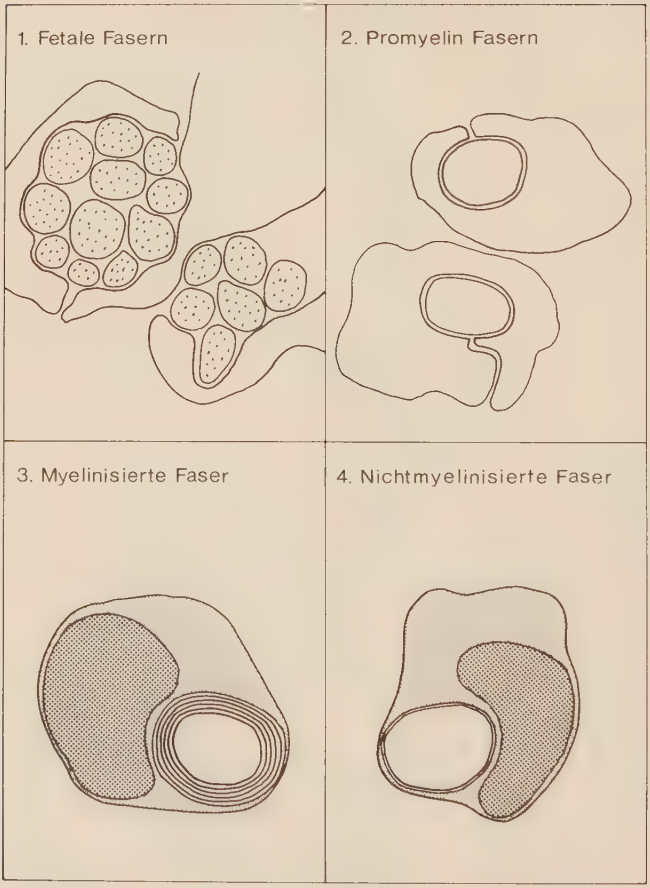
Wolf, A.:
and
Cowen, D.
Pathological changes in the central nervous system produced by 6-AN. Bull. N.Y. Acad. Med. 35, 814 - 817 (1959)

Wolf, A.,:
Cowen, D.
and
Geller, L.M.
Structural and functional effects of 6-AN and other antimetabolites on the central nervous system. Proc. 4th Int. Congr. Neuropath. III, (ed. by JACOB, H.) Thieme Verlag, Stuttgart, 447 - 453 (1962)

Gliaformen im Peripheren Nerven System



Fasertypen im sich entwickelden peripheren Nerven



BILDANHANG

Abb. 1: Spinalganglion, 6. Tag post partum;
24 Stunden nach Gabe von 5 mg/kg 6-AN.
Ganglienzellen mit Satellitenzellen, Gefäß-
epithelzelle.
Satellitenzellen mit beginnender Vakuolisie-
rung des rauhen ER (⁎) und Erweiterung des
perinukleären Spaltes (→).
Vergrößerung 4 500 : 1

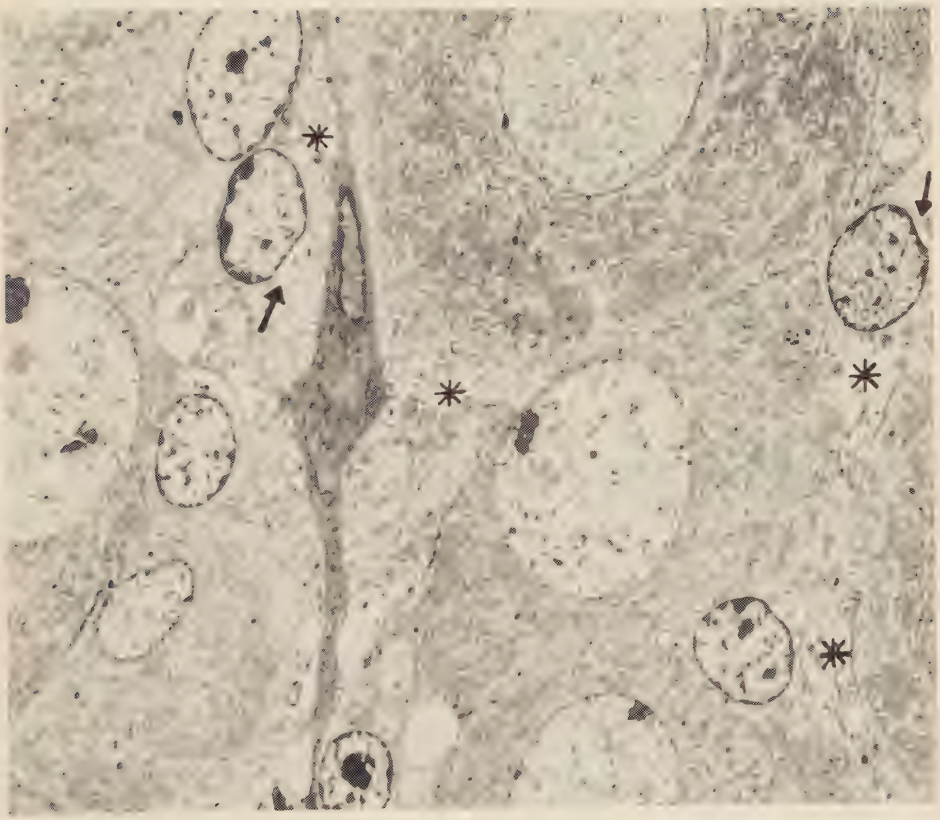
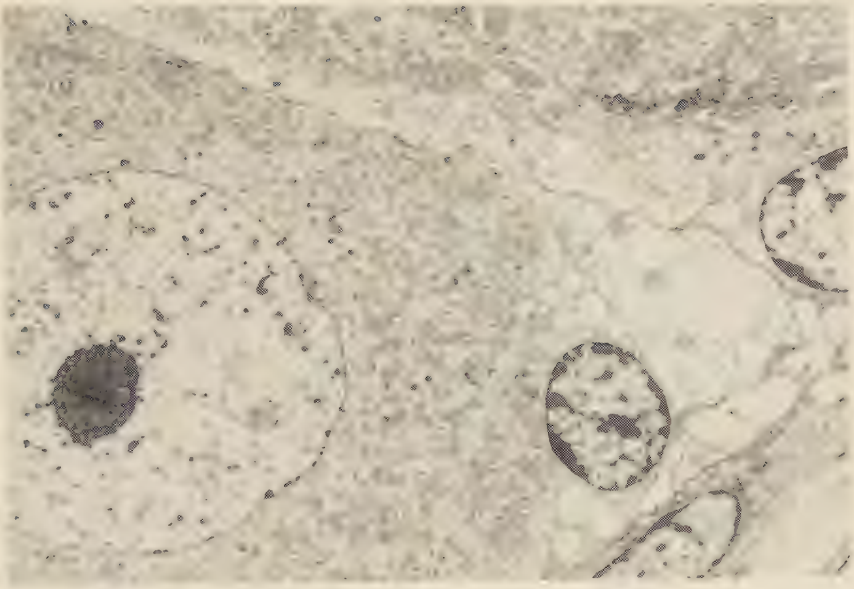


Abb. 2 a: Spinanganglion, 9. Tag post partum;
4 Tage nach Gabe von 5 mg/kg 6-AN.
Satellitenzellen mit stärkerer Vakuolisierung des rauhen ER und Cytoplasmaschwellung.
Vergrößerung 7 200 : 1

Abb. 2 b: Wie 2 a. Geschwollene Satellitenzelle.
Ganglienzelle mit leichter Aufhellung des Cytoplasmarandes und Invagination des Zellkernes (→).
Vergrößerung 7 200 : 1



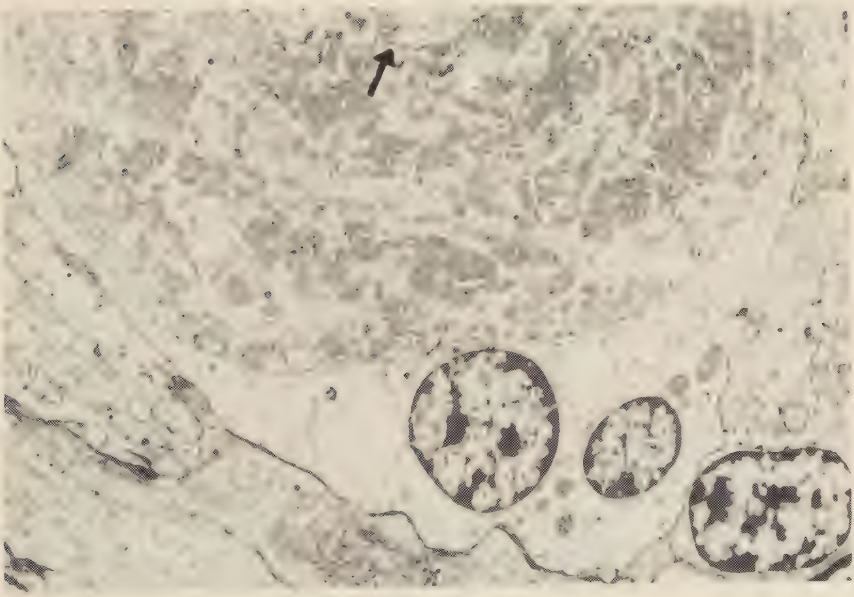
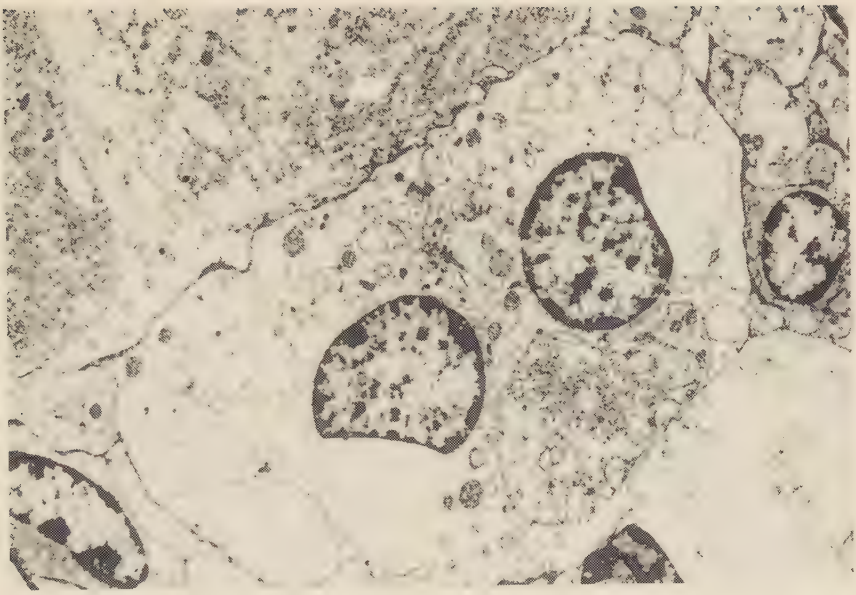


Abb. 3 a : Spinalganglion, 9. Tag post partum; 4 Tage nach Gabe von 5 mg/kg 6-AN. Satellitenzellen mit ausgeprägter Vakuolisierung des rauhen ER und halbmondförmiger Kompression des Kellkerns.
Vergrößerung 7 200 : 1

Abb. 3 b: Wie 3 a. Satellitenzelle mit aufgeblähten Membranen des rauhen ER und ausgeprägter Cytoplasmaschwellung. Ganglienzellen mit dichter, unveränderter Cytoplasmastruktur.
Vergrößerung 7 200 : 1



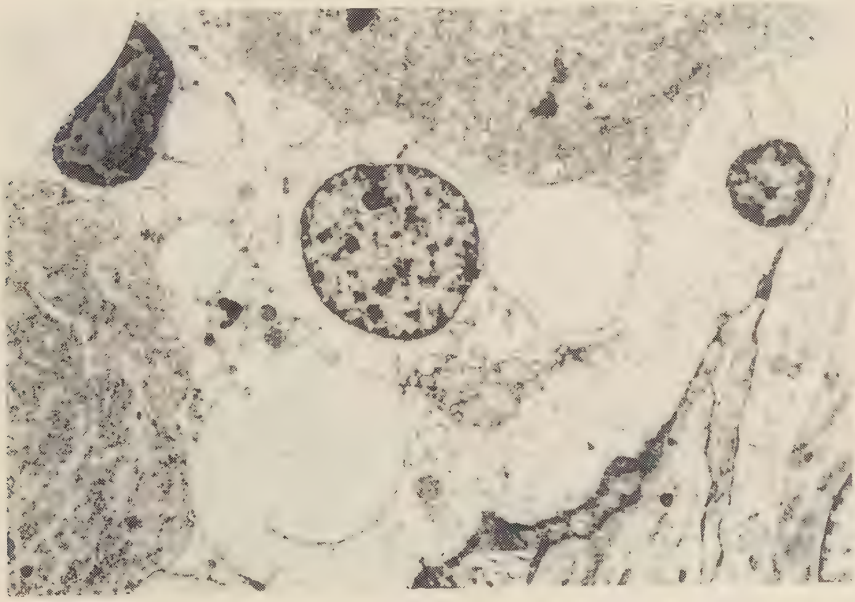


Abb. 4: Spinalganglion, 6. Tag post partum; 24 Stunden nach Gabe von 5 mg/kg 6-AN.
Grenze zwischen Ganglienzellen, Nervenfaserbündel. Perisomatische (x) und periaxonale (⁎) Hüllzellen (Satellitenzellen) mit Vakuolisierung des rauhen ER und Cytoplasmaschwellung. Keine Veränderung an den Kernmembranen der periaxonalen Hüllzellen.
Vergrößerung 7 200 : 1

Abb. 5 a: Spinalganglion, 6. Tag post partum;
24 Stunden nach Gabe von 5 mg/kg 6-AN.
Periaxonale Hüllzellen mit deutlicher
Cytoplasmaschwellung und Vakuolisierung
des rauhen ER. Beginnende Erweiterung
zwischen Axon und Markscheide (→).
Vergrößerung 18 400 : 1

Abb. 5 b: Radix dorsalis, 6. Tag post partum;
24 Stunden nach Gabe von 5 mg/kg 6-AN.
Periaxonale Hüllzellen zeigen kaum Cyto-
plasmaschwellung und Erweiterung des
rauhen ER. Einige myelinisierte Fasern
mit Axonverdrängung (✱).
Vergrößerung 7 200 : 1

Abb. 6: Nervus ischiadicus, 7. Tag post partum; 48 Stunden nach Gabe von 2 mg/kg 6-AN. Myelinisierte Nervenfasern mit Erweiterung zwischen Axon und Markscheide (*) und Axonverdrängung. Keine Veränderung an Cytoplasma und Kernen der SCHWANN'schen Zellen.
Vergrößerung 7 200 : 1

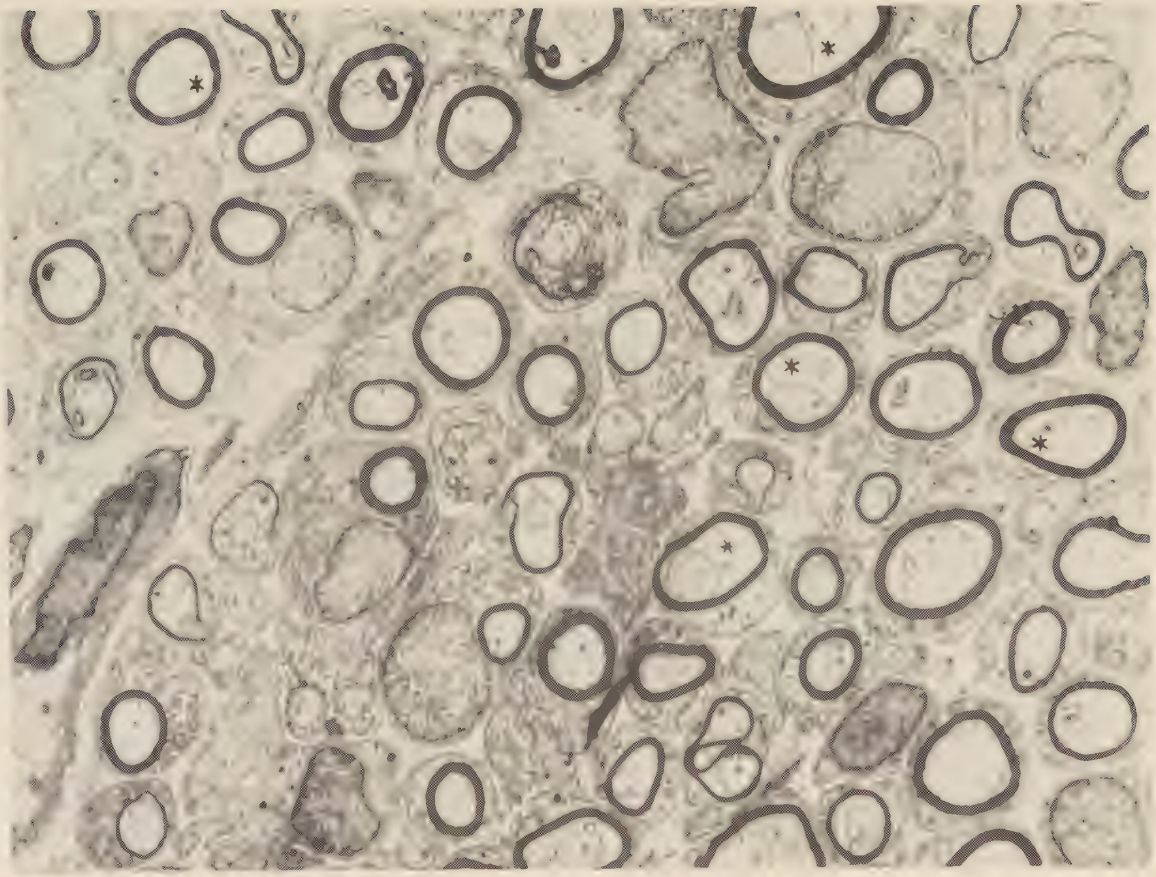


Abb. 7 a: Nervus ischiadicus, 7. Tag post partum; 48 Stunden nach Gabe von 2 mg/kg 6-AN. Beginnende Erweiterung zwischen Axon und innerer Markscheide (x). Intakte Promyelinfasern (→).
Vergrößerung 18 400 : 1

Abb. 7 b: Wie 7 a. Deutliche Axonverdrängung (→). Lokale Markscheidensplitterung einer wenig myelinisierten Nervenfaser (x).
Vergrößerung 18 400 : 1

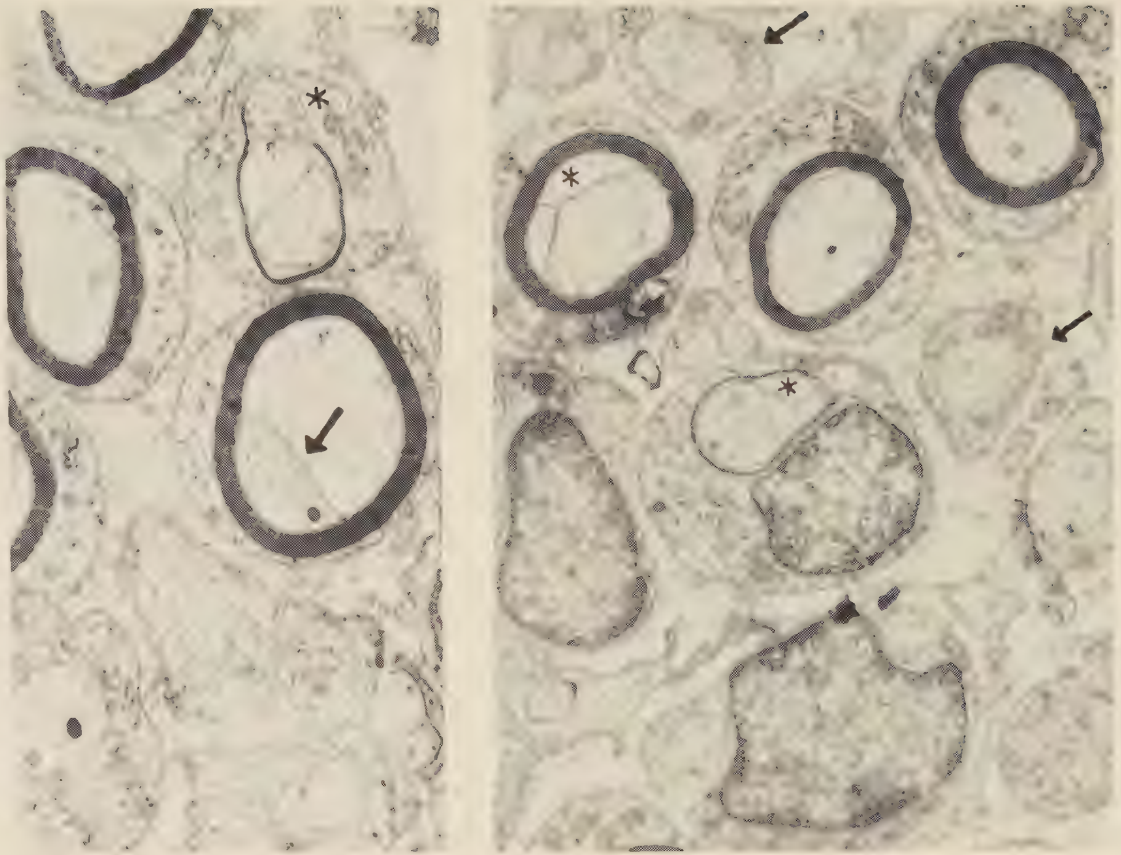
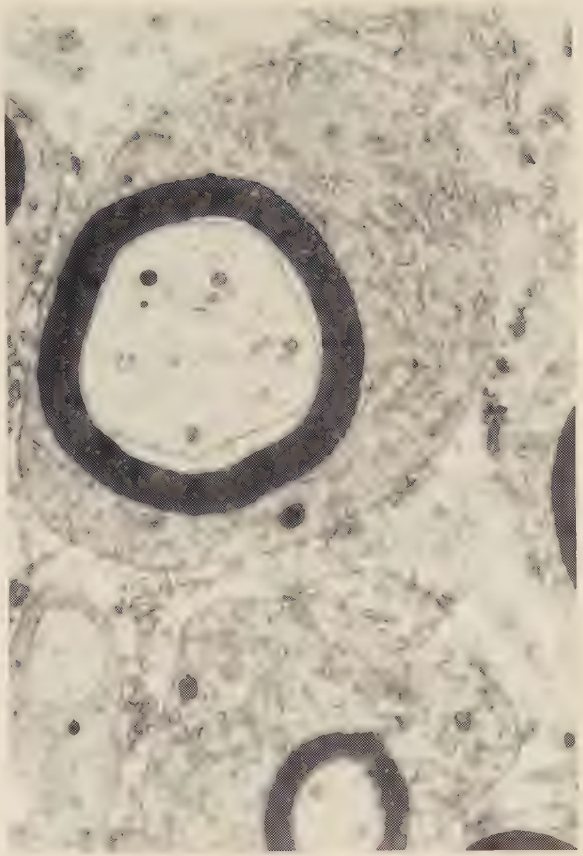


Abb. 8 a: Nervus ischiadicus, 9. Tag post partum; 4 Tage nach Gabe von 5 mg/kg 6-AN. Zunahme der Markscheidendicke. Intaktes Axon mit innerem Mesaxon (→), Bündel Fetaler Fasern (✱).
Vergrößerung 18 400 : 1

Abb. 8 b: Wie 8 a. Geringe Erweiterung zwischen Axon und Markscheide. SCHWANN'sche Zelle mit kompaktem Cytoplasma.
Vergrößerung 18 400 : 1



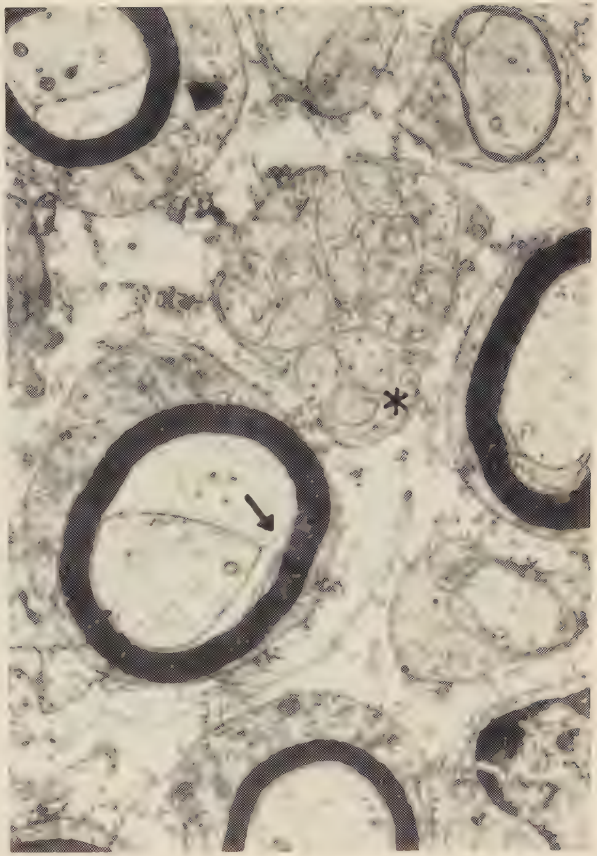


Abb. 9: Nervus ischiadicus, 7. Tag post partum; 48 Stunden nach Gabe von 2 mg/kg 6-AN. Intakte Fetale Fasern umgeben von Cytoplasmafortsätzen SCHWANN'scher Zellen. Vergrößerung 38 000 : 1

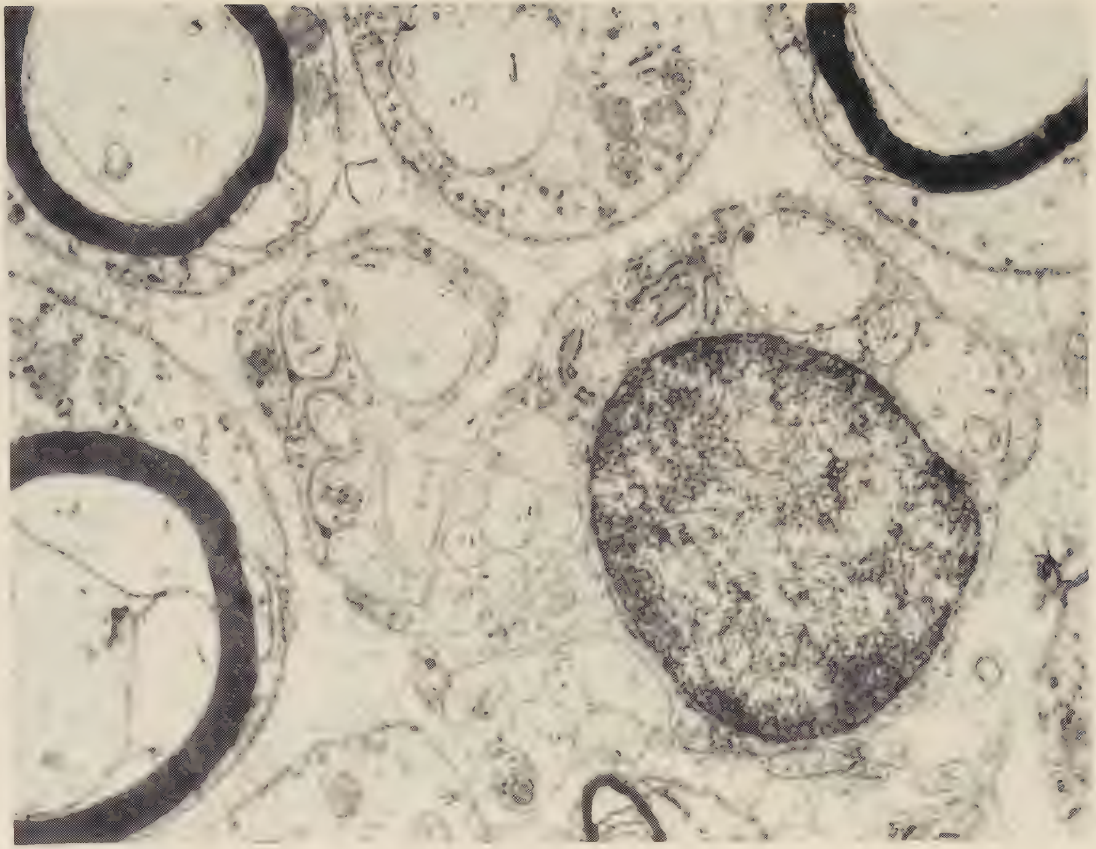


Abb. 10: Spinalganglion, 2. Tag post partum; Gabe von 8 mg/kg 6-AN am 18. Schwangerschaftstag.
Satellitenzelle: ballonartige, extreme Erweiterung der perinukleären Cysterne mit Verdrängung des Cytoplasmas und Kompression des Zellkerns.
Vergrößerung 17 500 : 1

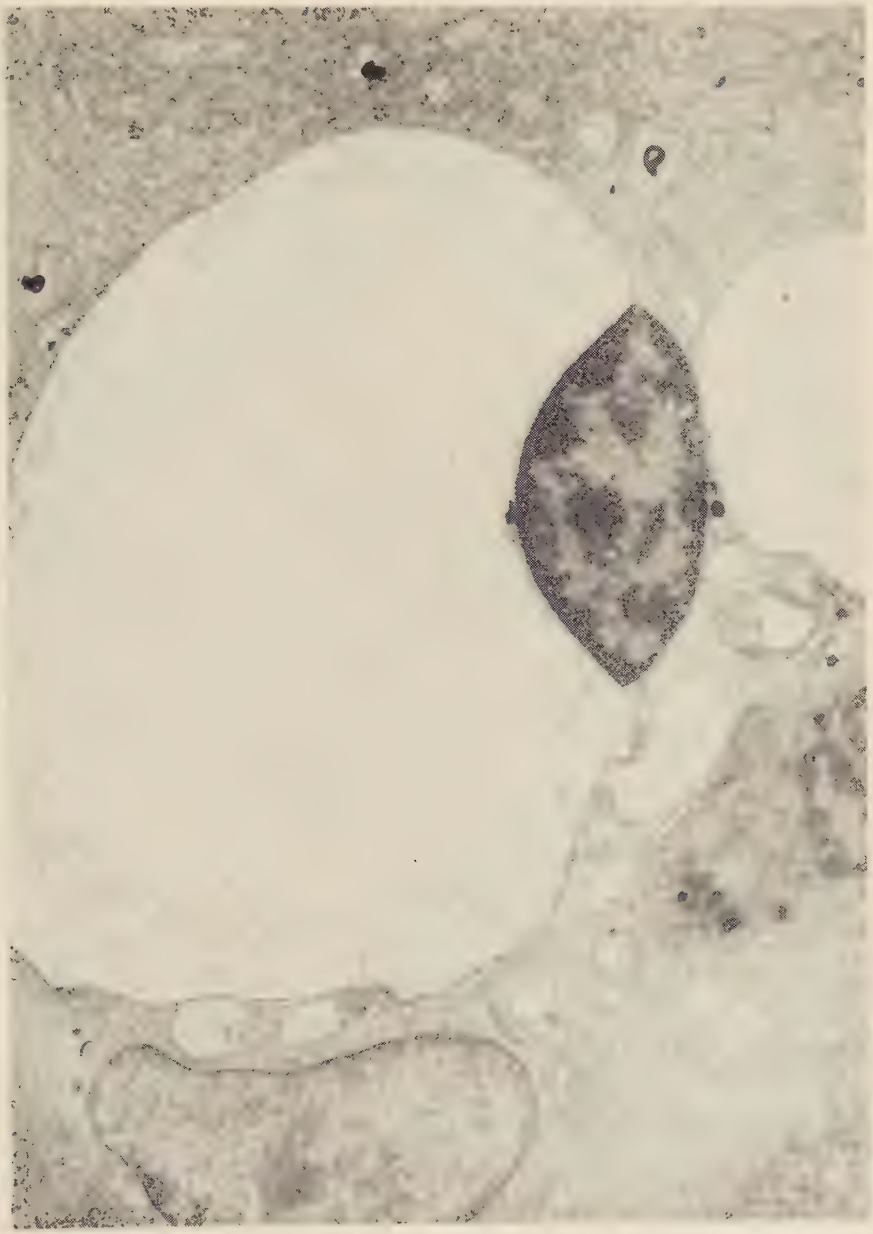


Abb. 11: Wie 10.
Satellitenzelle mit extremer Erweiterung der perinucleären Cysterne und völliger Cytoplasmaverdrängung.
Vergrößerung 14 000 : 1

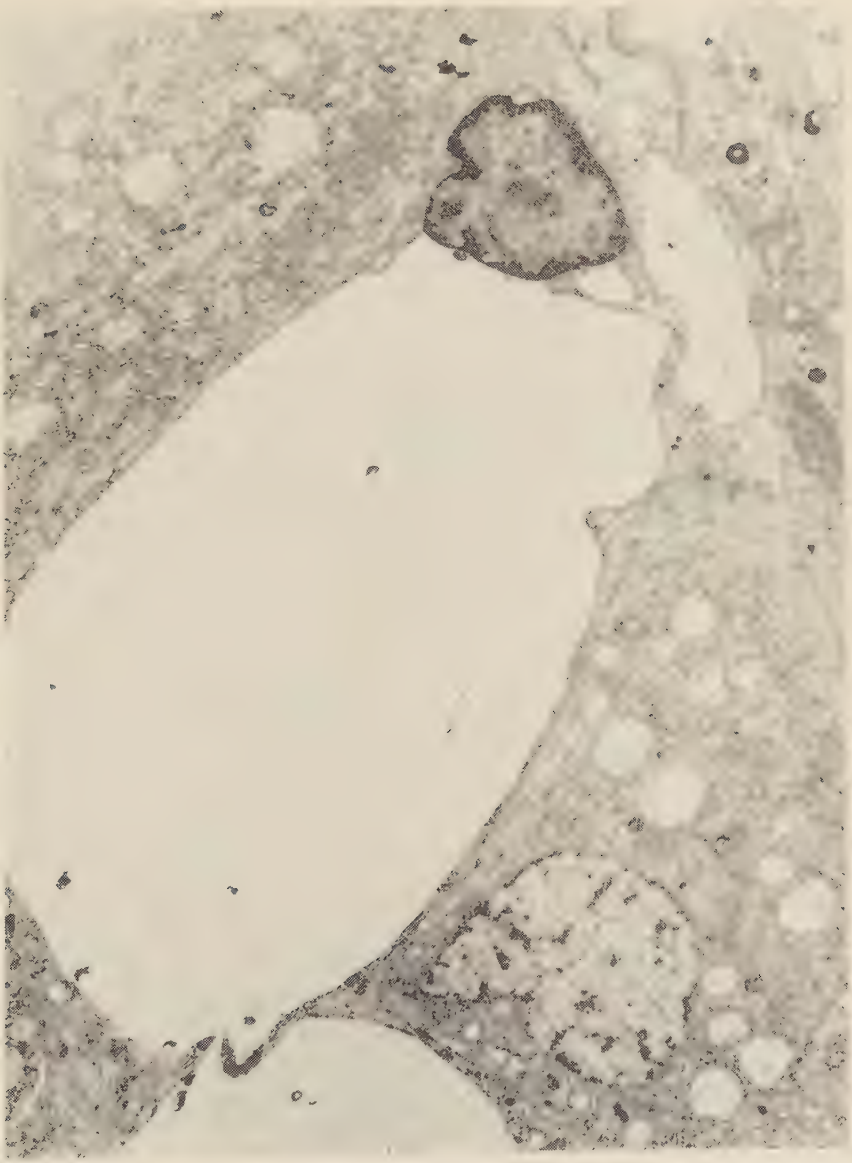
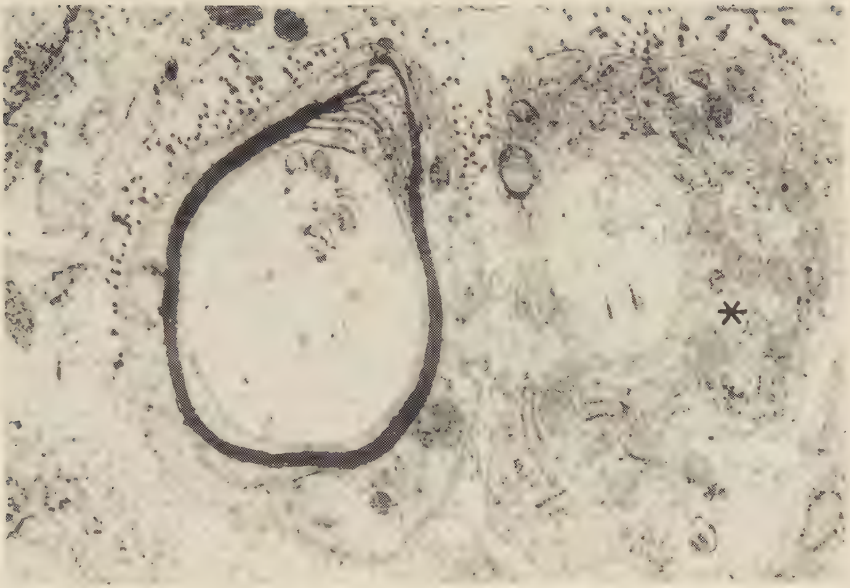


Abb. 12 a: Nervus ischiadicus, 2. Tag post partum; 24 Stunden nach Gabe von 5 mg/kg 6-AN. Axon mit schon dicht anliegenden Myelinlamellen, lokal etwas aufgesplittert. Promyelinfaser mit mitochondrienreicher SCHWANN'scher Zelle (*).
Vergrößerung 38000 : 1

Abb. 12 b: Wie 12 a.
Axon mit dünner Markscheide, lokale Auffaserung der Lamellen. Intakte Promyelinfaser.
Vergrößerung 38 000 : 1



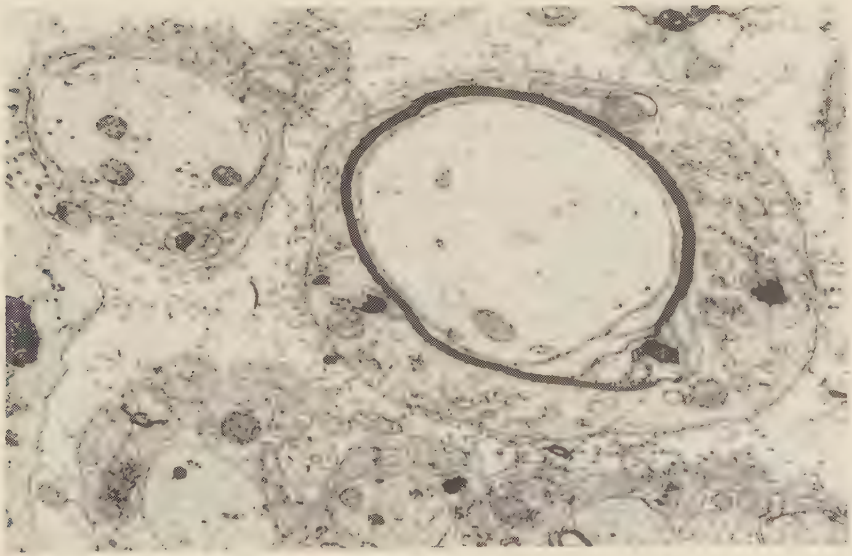


Abb. 13 a: Nervus ischiadicus, 2. Tag post partum;
Gabe von 8 mg/kg 6-AN am 18. Schwangerschaftstag.
Große geschwollene Axone (x). Noch keine Markscheidenbildung. Auch Fetale Fasern teilweise geschwollen (x).
Vergrößerung 18 400 : 1

Abb. 13 b: Wie 13 a.
Axone im Stadium von Promyelinfasern. Noch keine Entwicklung von Marklamellen.
Vergrößerung 18 400 : 1

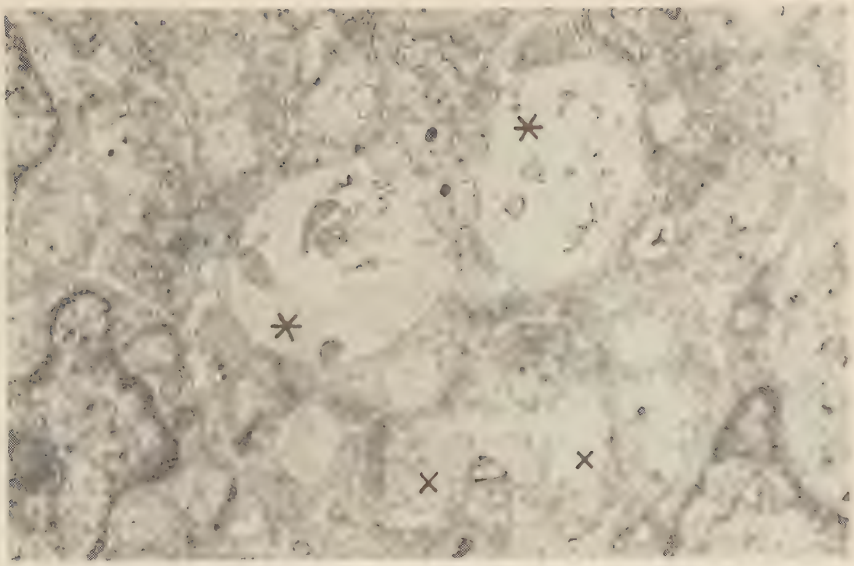


Abb. 14: Nervus ischiadicus, 8. Tag post partum; 3 Tage nach Gabe von 8 mg/kg 6-AN. Extreme Markscheidenerweiterung. Intaktes, an die innere Markscheide gedrängtes Axon. Myelinknäuel im elektronenoptisch fast leeren Raum zwischen Axon und Markscheide. Unverändertes SCHWANN'-Zell-Cytoplasma. Äußeres Mesaxon und Doppelkontur der Cytoplasmamembran gut sichtbar (→).
Vergrößerung 56 000 : 1

Abb. 15: Wie 14. Extrem erweiterte Markscheide von unregelmäßiger Begrenzung. Verdrängtes Axon. Schmaler Cytoplasmasaum der umgebenden SCHWANN'schen Zelle.
Vergrößerung 28 000 : 1

Abb. 16: Nervus ischiadicus, 8. Tag post partum;
3 Tage nach Gabe von 8 mg/kg 6-AN.
Deutliche Erweiterung der noch dünnen
Markscheide mit lokaler Splitterung
der Lamellen. Im SCHWANN'-schen Zell-
Cytoplasma Myelinringe.
Vergrößerung 42 000 : 1

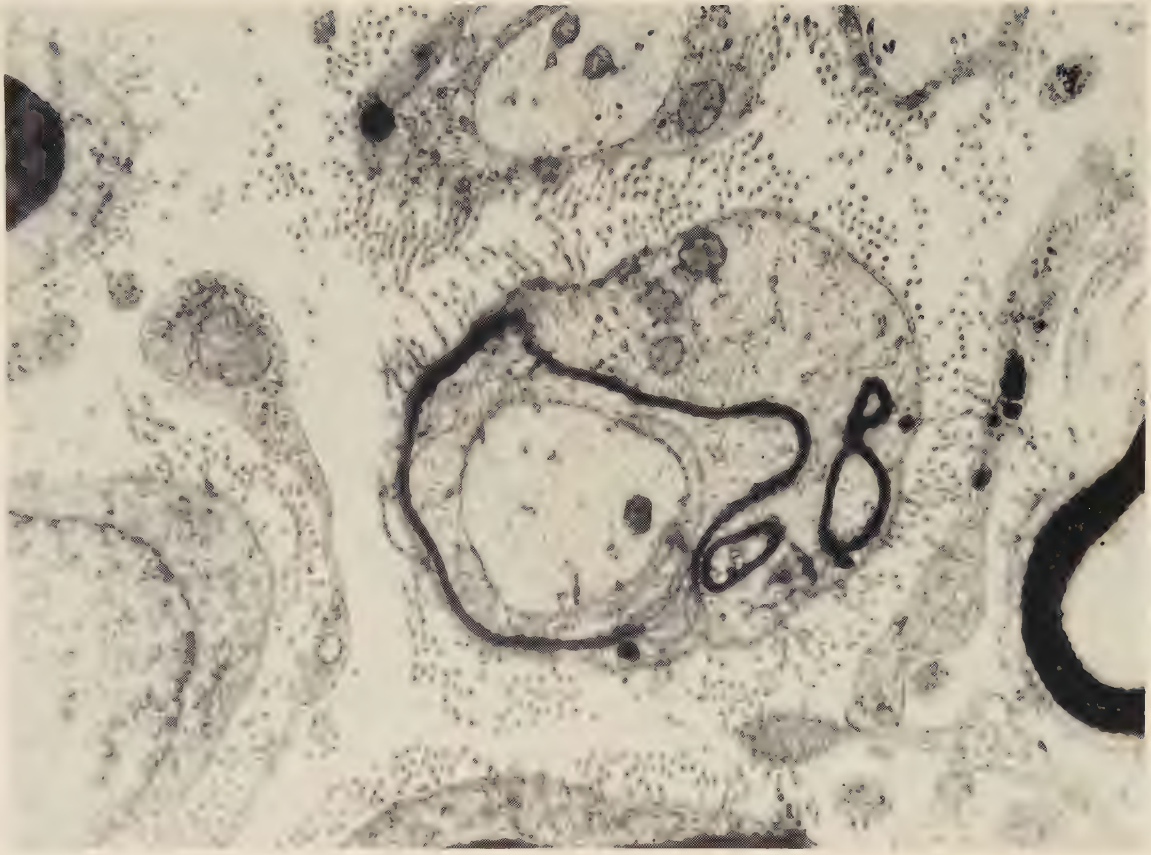
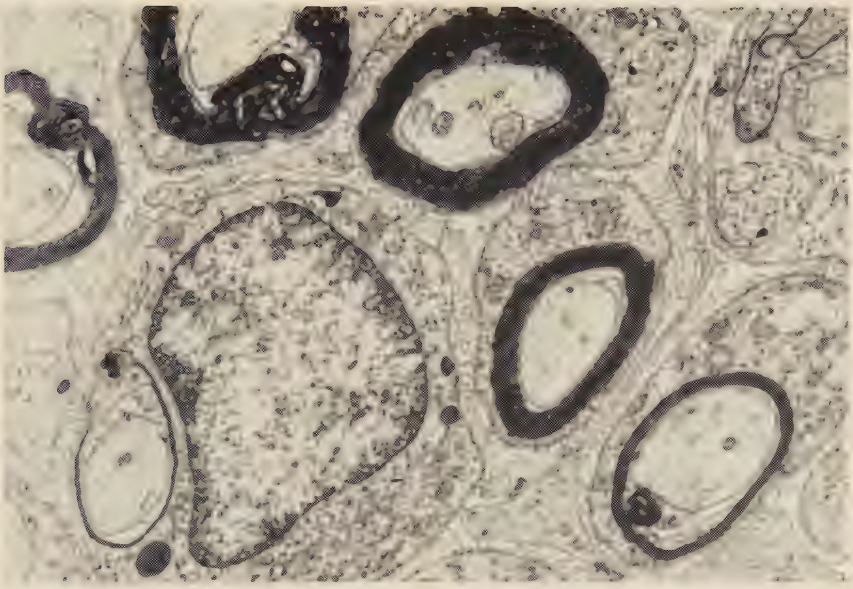


Abb. 17 a: Nervus ischiadicus, 11. Tag post partum.
6 Tage nach Gabe von 8 mg/kg 6-AN.
Rückbildung der Markscheidenerweiterung.
Lokale Unregelmäßigkeiten des Lamellenverlaufs mit knäuelartiger Verdickung der Markscheide.
Vergrößerung 18 400 : 1

Abb. 17 b: Nervus ischiadicus, 18. Tag post partum.
13 Tage nach Gabe von 8 mg/kg 6-AN.
Lokale Faserung der inneren Myelinlamellen, Anlegen an das Axon.
Vergrößerung 18 400 : 1



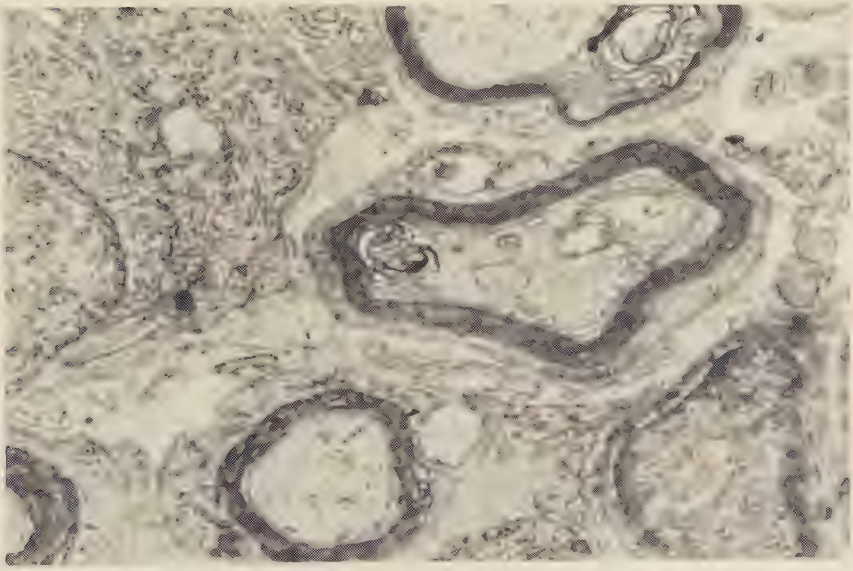


Abb. 18: Nervus ischiadicus, 18. Tag post partum; 13 Tage nach Gabe von 8 mg/kg 6-AN. Dichte, regelmäßige Lamellenringe direkt um das Axon. Nach außen hin Auflösung der Lamellenstruktur. Schmaler, dichter Markscheidenrandsaum. Inneres und äußeres Mesaxon (→) gut sichtbar.
Vergrößerung 56 000 : 1

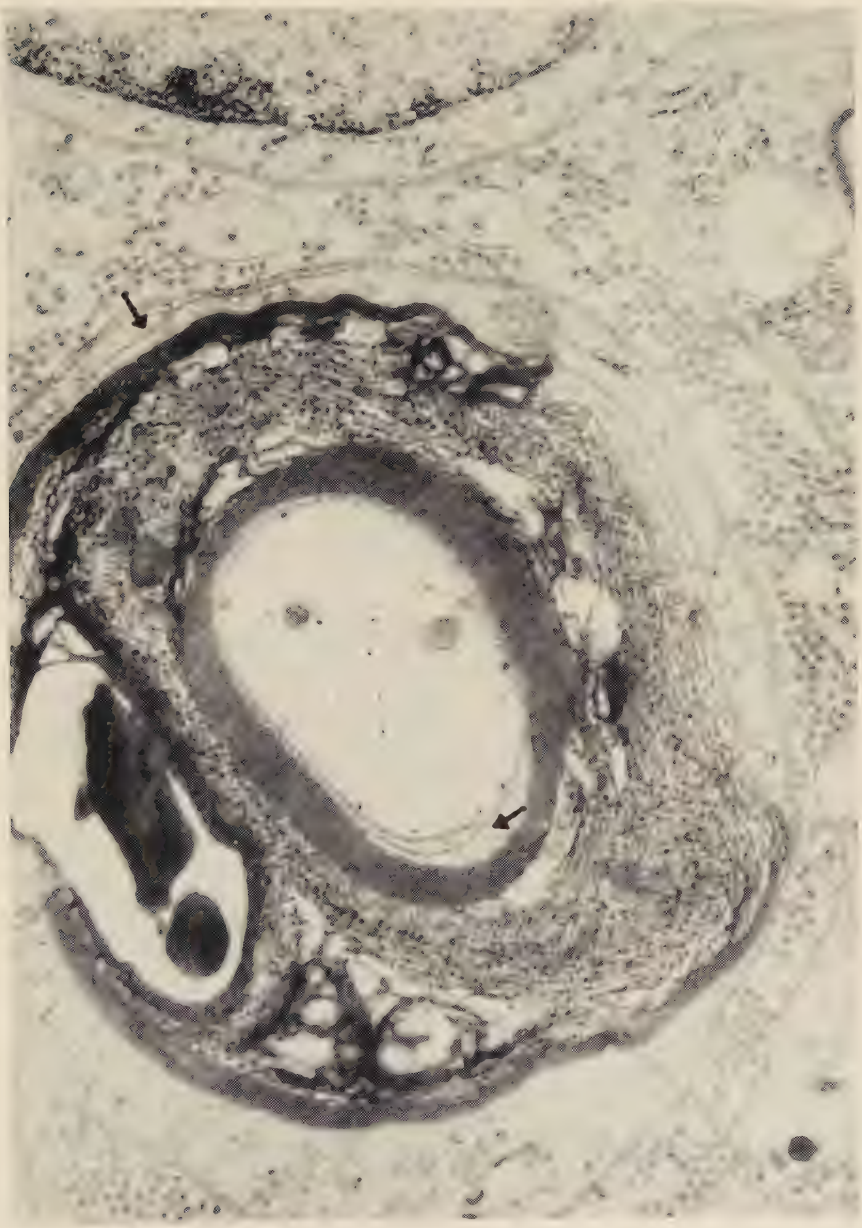


Abb. 19 a: Nervus ischiadicus, 18. Tag post partum; Kontrolle.
Axone mit fortgeschrittener Markscheidenentwicklung. Nur noch schmaler Cytoplasmasaum der umgebenden SCHWANN'schen Zellen.
Vergrößerung 7 200 : 1

Abb. 19 b: Nervus ischiadicus, 18. Tag post partum; 13 Tage nach Gabe von 5 mg/kg 6-AN.
Fortgeschrittene Markscheidenentwicklung mit kleinen, lokalen Unregelmäßigkeiten und Spaltbildung (→) . Vereinzelt Auflösung der Lamellenstruktur von der inneren Markscheide ausgehend.
Vergrößerung 7 200 : 1

Abb. 20: Nervus ischiadicus, 23. Tag post partum; 18 Tage nach Gabe von 8 mg/kg 6-AN. Axone mit kräftig entwickelten Markscheiden. Vollständige Rückbildung der Markscheidenerweiterung. Zwischen Axon und innerer Markscheide teilweise Myelinfragmente und Figuren (→). Vergrößerung 7 200 : 1

Herrn Professor Dr. med. H.-J. M e r k e r danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Durchsicht der Arbeit.

Für die technische Assistenz danke ich den Damen W. Streit, U. Krüger sowie I. Wolf.

Lebenslauf

Geboren wurde ich als Sohn des Diplom-Bibliothekars Paul Brzoska und seiner Ehefrau Ursula Brzoska, geb. Lippert, am 6. 11. 1950 in Berlin.

Vom Frühjahr 1957 - 1961 besuchte ich die 9. Grundschule in Berlin Schmargendorf. Ab Ostern 1961 ging ich auf das Evangelische Gymnasium zum Grauen Kloster in Berlin und legte dort im Januar 1970 das Abitur ab.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommer-Semester 1970 an der Freien Universität Berlin. Im September 1972 legte ich die ärztliche Vorprüfung, im Februar 1976 die ärztliche Prüfung ab.

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich vom 1.8. bis 30. 11. 1976 an der neurologisch-psychiatrischen Abteilung des Krankenhauses Spandau, vom 1.2. bis 31.3.1977 am Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin tätig. Vom 1.4. bis 31.7.1977 arbeitete ich an der I. Inneren Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses, vom 1.9. bis 31.12.1977 an der Allgemeinchirurgischen und Unfallchirurgischen Klinik des Städt. Krankenhauses Hildesheim.

Seit dem 1. 5. 1978 arbeite ich als Assistenzarzt in der I. Inneren Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses.

T.O.M. DISSERTATIONSDRUCK · Lützowstraße 102 - 104 · 1000 Berlin 30 · ☎ 030/2 62 40 77*